الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة مقارنة بين فعالية البيرمثيرين الموضعي 5% مقابل المترونيدازول الموضعي 0.8% في علاج وردية الوجه

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (ماجستير) في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد:

د. مرح احسان النجار

إشراف:

م. د. نعمات الصغير

رئاسة القسم:

أ. م. د. كندة الشوّا

العام الدراسي: 2023

كلمة شكر

تقديراً لكل كلمة بعثت في نفسي حب المعرفة..

واحتراماً للقناديل التي أشعلتموها في رحلتي النيّرة معكم...

أقدم لكم جزيل الشكر والامتنان... أساتذة قسم الجلدية الكرام.

وأخص بالذكر..

الأستاذة الدكتورة نعمات الصغير المشرفة على هذا البحث.

الأستاذة الدكتورة كندة الشوّا رئيس قسم الأمراض الجلدية والزهرية.

والشكر العميق للأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة البحث ومناقشته.

فهرس المحتويات

العنوان	الصفحة
الملخص	1
المقدمة	2
هدف البحث	3
السؤال البحثي	3
الفرضية البحثية	3
أهمية البحث	4
محدوديات البحث	4
الدراسات المرجعية	4
الجزء الأول: أدبيات البحث	**6**
الفصل الأول: الوردية	7
1- التعريف والتسمية	7
2- تاريخ المرض	7
3- التصنيف	8
4- الوبائيات	10
5- العوامل المؤهبة	10
6- الفيزيولوجيا المرضية	11
7- التظاهرات السريرية	16
8- التشريح المرضي	25
9- التشخيص التفريقي	27
10- التشخيص	31
11- الاختلاطات	31
12- سير المرض والإنذار	32
13- الأمراض المرافقة للوردية	33
14- العلاج	33
15- الاضطرابات المتعلقة بالوردية	42
الفصل الثاني: البيرميثرين والمترونيدازول	48
1- البيرميثرين	48
2- المترونيدازول	50

الجزء الثاني: منهجية البحث	**53**
الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد	54
معايير الدراسة	55
طريقة إجراء البحث	56
الموافقة المستنيرة	58
تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المعتمدة	62
الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية	63
1- لدراسة الوصفية:	63
توزيع العينة بحسب طريقة العلاج	63
توزيع العينة بحسب الفئات العمرية	64
توزيع العينة بحسب الجنس	66
توزيع العينة بحسب مدة المرض	67
توزيع العينة بحسب النمط اللوني	69
2- الدراسة التحليلية (تحليل النتائج):	71
تقييم الاستجابة العلاجية بحسب مشعر الحطاطات	71
تقييم الاستجابة العلاجية بحسب مشعر البثرات	76
تقييم الاستجابة العلاجية بحسب مشعر الحمامى	82
تقييم الاستجابة العلاجية بحسب مشعر توسع الشعريات	86
دراسة التأثيرات الجانبية	88
دراسة النكس	90
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية	92
الفصل الرابع: مناقشة النتائج	100
صور بعض مرضى الدراسة	104
الخلاصة	106
التوصيات	106
المراجع	107
Abstract	121

قائمة الأشكال

الرقم	محتوى الشكل	الصفحة
1	سوس الدويدية الجريبية: بأقسامها المؤلفة من الجسم والأرجل الأربعة والفم في المقدمة	14
2	الآليات المرضية الرئيسية في الوردية	16
3	وردية حمامية مع توسع شعريات	18
4	وردية حمامية مع توسع شعريات	18
5	وردية حطاطية بثرية: نلاحظ العديد من الحطاطات والبثرات في مركز الوجه مع عدم وجود زؤانات	19
6	وردية حطاطية بثرية: نلاحظ الحطاطات والبثرات على جبهة المريض.	19
7	فيمة أنف: شدتها متوسطة لشديدة ونلاحظ تشوه الأنف ومظهر قشر البرتقال على فوهات الأجربة	21
8	فيمة أنف: فرط تصنع الغدد الزهمية، واتساع فوهات الأجربة مع تشكل عقيدات.	21
9	وردية عينية: نلاحظ احتقان الملتحمة مما يعطي مظهر العيون الحمراء والشتر الخارجي	22
10	وردية عينية درجة 2 (متوسطة) مع إصابة الأجفان السفلية	23
11	وردية عينية درجة 3 (شديدة)، نلاحظ البردة على الجفن العلوي واحتقان الملتحمة	23
12	وردية حبيبومية: نلاحظ الحمامى والحطاطات واللويحات على الوجه	24
13	وردية حبيبومية، متغير الذأب الدخني الوجهي المنتشر المنتشر	24
14	الصورة النسيجية للنمط الحمامي الوعائي من الوردية	25
15	الصورة النسيجية للنمط الحطاطي البثري للوردية	26
16	صورة نسيجية لوردية حبيبومية تظهر فيها الرشاحة الالتهابية من الناسجات واللمفاويات والخلايا المصورية	26
17	عد شائع: يشبه الوردية الحطاطية البثرية لكن الآفات أكبر وأعمق من الآفات التي تحدث في الوردية ونلاحظ وجود الزؤوانات	30
18	نخالية جريبية: مريض شاب، نلاحظ منطقة موضعة من الحمامى والقشور الناعمة	30
19	وردية محرضة بالستيروئيدات: درجة خفيفة عند انثى بالغة مع حطاطات حمامية مبعثرة وبثرات على مركز الوجه	43
20	وردية مكبية: يمكن أن تشبه العد المكبب لكنها تتظاهر لدى أفراد أكبر سناً	44

21	وردية خاطفة: يظهر الالتهاب الشديد والبثرات لدى امرأة شابة	44
22	وردية خاطفة عند شابة تتظاهر بحطاطات وبثرات التهابية وعقيدات مشكلة لويحات وذمية	45
23	وذمة وجه لمفية صلبة: تتظاهر بتورم قاس للقسم العلوي من الوجه. ونلاحظ التجاعيد تحت العينين التي تشير لوجود وذمة	46
24	التهاب جلد حول الفوهات. نلاحظ حطاطات زهرية ولويحات رقيقة وبثرات بحجم الدبوس حول الأنف والفم. وعلى عكس الوردية الحطاطية البثرية الحطاطات هنا في مرحلة التطور نفسها.	47
25	التهاب جلد حول الفم	47
26	يبين التوزع النسبي بحسب نوع العلاج	64
27	النسبة المئوية لأفراد العينة بحسب الفئات العمرية وفقاً لمجموعتي العلاج	66
28	يبين التوزع النسبي للجنس بحسب نوع العلاج	67
29	يبين التوزع النسبي لمدة المرض بحسب نوع العلاج	69
30	يبين التوزع النسبي للنمط اللوني بحسب نوع العلاج	70
31	متوسط عدد الحطاطات قبل المعالجة في مجموعتي الدراسة	71
32	يبين التوزع النسبي لفئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات قبل العلاج بين مجموعتي الدراسة	72
33	متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع 2 بحسب نوع العلاج	73
34	متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع 6 بحسب نوع العلاج	74
35	متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج بحسب نوع العلاج	75
36	التوزع النسبي لفئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات في نهاية العلاج في مجموعتي الدراسة	76
37	متوسط عدد البثرات قبل المعالجة في مجموعتي الدراسة	77
38	التوزع النسبي لفئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات قبل العلاج في مجموعتي الدراسة	78
39	متوسط عدد البثرات في الأسبوع 2 في مجموعتي الدراسة	79
40	متوسط عدد البثرات في الأسبوع 6 في مجموعتي الدراسة	79
41	متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج في مجموعتي الدراسة	80
42	التوزع النسبي لفئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات في نهاية العلاج في مجموعتي الدراسة	81

43	التوزع النسبي لفئات مشعر الحمامى في بداية العلاج في مجموعتي الدراسة	83
44	التوزع النسبي لفئات مشعر الحمامى في نهاية الأسبوع الثاني في مجموعتي الدراسة	84
45	التوزع النسبي لفئات مشعر الحمامى في نهاية الأسبوع السادس في مجموعتي الدراسة	84
46	التوزع النسبي لفئات مشعر الحمامى في نهاية العلاج في مجموعتي الدراسة	85
47	التوزع النسبي لفئات مشعر توسع الشعريات في بداية العلاج بين مجموعتي الدراسة	86
48	النسبة المئوية للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج	90
49	النسبة المئوية للنكس وفقاً لمجموعتي العلاج	91

قائمة الجداول

الرقم	محتوى الجدول	الصفحة
1	الليزر والضوء في علاج الوردية	40
2	Rosacea Severity Rating	57
3	توزع المرضى على مجموعتي الدراسة، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة عدد المرضى في كل مجموعة دراسة	63
4	العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة بحسب الفئات العمرية في المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الفئات العمرية بحسب نوع العلاج المستخدم	65
5	العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة بحسب الجنس في المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الجنس بحسب نوع العلاج المستخدم	66
6	العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة بحسب مدة الاصابة في المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات مدة الإصابة بحسب نوع العلاج المستخدم	68
7	العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة بحسب النمط اللوني في المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات النمط اللوني بحسب نوع العلاج المستخدم	69
8	متوسط عدد الحطاطات قبل المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات وفقاً لنوع العلاج	71
9	التوزع التكراري والنسبي لمتغير فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات في مجموعتي الدراسة قبل العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات المشعر قبل العلاج بين المجموعتين	72
10	متوسط عدد الحطاطات أثناء المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات أثناء المعالجة وفقاً لنوع العلاج	73
11	متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج وفقاً لنوع العلاج	74
12	التوزع التكراري والنسبي لمتغير فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات وفقاً لمجموعتي العلاج في نهاية العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات المشعر في نهاية العلاج بين المجموعتين	75
13	متوسط عدد البثرات قبل المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد البثرات وفقاً لنوع العلاج	76
14	التوزع التكراري والنسبي لمتغير فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات وفقاً لمجموعتي العلاج قبل العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات المشعر قبل العلاج بين المجموعتين	77

15	متوسط عدد البثرات أثناء المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد البثرات وفقاً لنوع العلاج	78
16	متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج وفقاً لنوع العلاج	80
17	التوزع التكراري والنسبي لمتغير فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات وفقاً لمجموعتي العلاج في نهاية العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات المشعر في نهاية العلاج بين المجموعتين	81
18	التكرارات والنسب المئوية لشدة الحمامى قبل المعالجة بين المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى قبل المعالجة وفقاً لنوع العلاج	82
19	التكرارات والنسب المئوية لشدة الحمامى أثناء المعالجة بين المجموعتين العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى أثناء العلاج وفقاً لنوع العلاج	83
20	التكرارات والنسب المئوية لشدة الحمامى نهاية العلاج بين المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى في نهاية العلاج وفقاً لنوع العلاج	85
21	التكرارات والنسب المئوية لتوسع الشعريات قبل المعالجة بين المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات مشعر شدة توسع الشعريات قبل المعالجة وفقاً لنوع العلاج	86
22	التكرارات والنسب المئوية لتوسع الشعريات أثناء المعالجة بين المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات مشعر شدة توسع الشعريات أثناء المعالجة وفقاً لنوع العلاج	87
23	التكرارات والنسب المئوية للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الآثار الجانبية بين المجموعتين	88
24	التكرارات والنسب المئوية للنكس وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات النكس بين المجموعتين	90
25	مقارنة مع دراسة. Koçaka *et al*	92
26	مقارنة مع دراسة .Mostafa *et al*	95
27	مقارنة مع دراسة. Raoufinejad *et al*	97
28	مقارنة مع دراسة .Chia-Han YEH *et al*	99

قائمة الاختصارات

الاختصار	باللغة الانكليزية	باللغة العربية
Dd	Demodex density	كثافة الدويدية الجريبية
SSSB	Standard superficial skin biopsy	خزعة سطح الجلد القياسية
ROSCO	ROSacea Consensus	اللجنة العالمية للوردية
UVB	Ultra violet B	الأشعة فوق البنفسجية B
VEGF	Vascular endothelial growth factor	عامل النمو البطاني الوعائي
UVA	Ultra violet A	الأشعة فوق البنفسجية A
ROS	Reactive oxygen species	الجذور الأوكسيجينية الحرة
KLK-5	Kallikrein 5	كاليكرين 5
TRPV	Transient receptor potential vanilloid	المستقبل العابر للقنوات الشاردية
FDA	Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدواء
BCC	Basal cell carcinoma	السرطانة قاعدية الخلايا
QOL	Quality of life	نوعية الحياة
SIBO	Small intestinal bacterial overgrowth	فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة
PDL	Pulsed dye laser	الليزر النبضي الصباغي
IPL	Intensive pulsed light	الضوء النبضي المكثّف
Nd:Yag	Neodymium-doped yttrium aluminium garnet	ليزر النيوديميوم بمركّب غارنيت الإتريوم والألمنيوم

الملخص

خلفية البحث: الوردية مرض جلدي التهابي مزمن، يصيب الوجه بشكل رئيسي، و يؤثر في نوعية الحياة. آلية المرض غير معروفة بدقة، ولا يزال العلاج غير مُرضٍ في أغلب الأحيان. يستهدف البيرميثرين سوس الدويدية الجريبية الذي له دور في الإمراضية، فيكون بذلك خياراً علاجيّاً متوفراً وهو آمن ورخيص الثمن.

هدف البحث: تقييم فعالية كريم البيرميثرين 5% بالمقارنة مع هلام المترونيدازول 0,8% في علاج وردية الوجه.

طرق البحث: تجربة سريرية عشوائية غير معمّاة شملت 40 مريضاً توزّعوا كالآتي:

المجموعة الأولى: 20 مريضاً استخدموا كريم البيرميثرين 5% مرتين يومياً لمدة 12 اسبوعاً (3 أشهر) مع واقي شمسي عامل حمايته 30 أو أكثر.

المجموعة الثانية:20 مريضاً استخدموا هلام المترونيدازول 0,8% مرتين يومياً لمدة 12 اسبوعاً (3 أشهر) مع واقي شمسي عامل حمايته 30 أو أكثر.

النتائج: كان للبيرميثرين 5% فعّالية في علاج الوردية الحطاطية البثرية بشكل مشابه لفعالية هلام المترونيدازول 0,8% عند استخدامه لمدة ثلاثة أشهر. حيث ظهر التحسن الواضح في مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات وبحسب عدد البثرات وكذلك في مشعر شدة الحمامى دون فارق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج. في حين لم يحدث أي تأثير من قبل الدواءَين على توسع الشعريات.

التأثيرات الجانبية كانت جيدة التحمل لم ينسحب على إثرها أي مريض، وكان البيرميثرين أكثر إحداثاً للحكة والحرقة والوذمة، في حين كان المترونيدازول أكثر إحداثاً للتوسف والجفاف.

تم تقييم النكس بعد شهر من إيقاف العلاج وحدث عند 5 مرضى في المجموعة الأولى وعند 9 مرضى في المجموعة الثانية ولم يكن هناك فارق إحصائي هام بين المجموعتين.

الاستنتاج: يمكن أن يُعدّ كريم البيرميثرين 5% فعالاً في علاج الوردية (الحطاطية البثرية خاصة) بصورة مشابهة لهلام المترونيدازول 0,8% لذلك يمكن استخدامه كخط موضعي أول أو كعلاج مساعد للأدوية الجهازية.

الكلمات المفتاحية: وردية، بيرميثرين، مترونيدازول

الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث

1. المقدمة Introduction:

الوردية (Rosacea) مرض جلدي التهابي مزمن يصيب بشكل رئيسي الثلث المركزي من الوجه كما يصيب العينين، ويحدث بشكل شائع عند النساء متوسطات العمر. [1-3]

تتظاهر الوردية سريرياً بنوبات ناكسة من التوهج، الحمامى المستمرة، الحطاطات، البثرات وتوسع الشعريات، إضافة إلى تغيرات مميزة تصيب الأنف بشكل أساسي تسمى التغيرات الفيمية (تضخم الأنف) وتعدّ هذه التغيرات نادرة لكنها أكثر حدوثاً عند الرجال من النساء.[1,4]

تبدأ الوردية غالباً عند أعمار تتراوح بين 30–50 سنة لكنها قد تحدث في أي عمر.[1,2] قُدّرت نسبة انتشار الوردية في آخر دراسة مرجعية (شملت تقارير من 32 دراسة منشورة عن حدوث وانتشار الوردية) بـ 5,5% من عدد السكان البالغين. [5] وتصيب غالباً الأفراد ذوي البشرة الفاتحة الحساسة للشمس. [6]

يمكن للوردية أن تسبب الإحراج الاجتماعي، القلق، قلة الثقة بالنفس، والاكتئاب ولها تأثير سلبي في نوعية حياة الفرد. [1,7,8]

تلعب عدة عوامل دوراً في آليتها الإمراضية كالعوامل الوراثية، الالتهابية، البيئية، الوعائية، والعضويات الدقيقة كالدويدية الجريبية، لكن يبقى السبب الدقيق لحدوثها غير معروف. [9]

تطور تصنيف الوردية من التقسيم إلى أنواع فرعية مميزة (الوردية الحمامية الوعائية، الوردية الحطاطية البثرية، الوردية العينية، الوردية الفيمية) إلى مقاربة قائمة على النمط الظاهري تأخذ بالحسبان السمات المختلفة للوردية كمظاهر لحدثيّة مرضية مستمرة متعددة المتغيرات. [1,3,10] ولأنّ أسباب المرض وآليته غير مفهومة إلى الآن; فلا يزال العلاج غير مُرضٍ في أغلب الأحيان، ويعمل على السيطرة على العلامات والأعراض السريرية أكثر من تحقيقه صفة العلاج الهدفي أو الوقائي. [10,11]

تختلف طريقة العلاج بحسب النمط المسيطر لدى المريض، فتستهدف مشابهات ألفا الأدرينالية الموضعية كالبريمونيدين الحمامى المستمرة، ويُعالج الضوء النبضي المكثّف IPL وأنواع من الليزر توسع

الشعريات، أما بالنسبة للوردية الحطاطية البثرية فيستخدم فيها العلاجات الموضعية كالمترونيدازول والأزيليك أسيد بالإضافة إلى الصادات الجهازية كالدوكسيسيكلين والأزيترومايسين، وللوردية الفيمية علاج بالطرق الجراحية والليزر الكاشط والإيزوتريتينوئين. [12]

ولأنّ سوس الدويدية الجريبية له دور في الإمراضية، وبخاصة في الوردية الحطاطية البثرية فقد تكون الأدوية القاتلة للطفيليات كالكروتاميتون والليندان والبيرميثرين بدائل فعالة في علاج هذا المرض. [13]

يستخدم البيرميثرين في علاج القمل والجرب ويعد فعالاً ضد السوس، والقراد، والقمل وغيرها من مفصليات الأرجل إذ يعمل على تعطيل استقطاب غشاء الخلية العصبية للطفيلي وبالتالي الشلل التنفسي له. وبدأت دراسة فعاليته في الوردية بعد تقارير عن تأثيره الإيجابي في التهاب الأجربة بالدويدية أو ما يسمى داء الدويديات (Demodicidosis). [14-16]

لا يستخدم البيرميثرين في علاج الوردية الحطاطية البثرية بشكل شائع، ودليل فاعليته غير حاسم حتى الآن، ممّا يتطلب إجراء المزيد من الدراسات والتجارب في هذا المجال. [13] وفي دراستنا آثرنا مقارنته مع هلام المترونيدازول الذي يعدّ مركبّاً اشتقاقيّاً من الإيميدازول له تأثيرات فاعلة مضادة للالتهاب في علاج الوردية الحطاطية البثرية ويستخدم لذلك منذ سنوات عديدة.[17,18]

2. هدف البحث Objective:

المقارنة بين فعالية كريم البيرميثرين 5% وهلام المترونيدازول 0,8% في علاج وردية الوجه.

الحصول على بدائل علاجية أخرى متوفرة فعالة ذات تكلفة محدودة، وتأثيرات جانبية قليلة من أجل علاج الوردية الحطاطية البثرية.

3. السؤال البحثي The Research Question:

هل يوجد فرق في الفعالية بين كريم البيرميثرين 5% وهلام المترونيدازول 0,8% في علاج وردية الوجه.

4. الفرضية البحثية The Research Hypothesis:

- **فرضية العدم /البطلان Null Hypothesis:**

لا يوجد فرق في الفعالية كريم البيرميثرين 5% وهلام المترونيدازول 0,8% في علاج وردية الوجه.

- **الفرضية البديلة Alternative Hypothesis:**

يوجد فرق في الفعالية بين كريم البيرميثرين 5% وهلام المترونيدازول 0,8% في علاج وردية الوجه.

5. أهمية البحث Importance Of This Research:

تكمن أهمية البحث في أنّ الوردية مرض مزمن وناكس، يصيب الوجه بشكل رئيسي، وله تأثيرات في النواحي النفسية والاجتماعية للمريض. ولا تزال معظم العلاجات الموضعية أو الجهازية لهذا المرض غير مُرضية.

6. محدوديات البحث Limitations of This Research:

- طُبّقَت الأدوية الموضعية من قبل المشاركين أنفسهم، مما يعتمد على تذكر المريض والتزامه مقارنة بالعلاجات المطبقة تحت رقابة المتخصصين الصحيين.
- تمت الدراسة في مركز واحد ممّا حدّ من حجم العينة.

7. الدراسات المرجعية Reference Studies:

قُورنت نتائج البحث مع 4 دراسات عالمية منها متشابهة مع ذراعي الدراسة ومنها مع ذراع واحد.

الدراسة الأولى: أجراها Koçaka ورفاقه في تركيا عام 2002 بعنوان: [19]

Permethrin 5% Cream versus Metronidazole 0.75% Gel for the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study

تمت في هذه الدراسة مقارنة كريم البيرميثرين 5% مع هلام المترونيدازول0,75% مع دواء غفل على 63 مريضاً شُخصوا بالوردية الحطاطية البثرية المتوسطة والشديدة، وطبّقَت كل مجموعة الدواء مرتين يومياً لمدة شهرين. كان لكريم البيرميثرين 5% تأثير أعلى في إنقاص كثافة سوس الدويدية الجريبية (Demodex density) من هلام المترونيدازول. وفعاليته على الحمامى والحطاطات أكثر من الغفل لكن بفعّالية هلام المترونيدازول نفسها. في حين لم يؤثر البيرميثرين في توسع الشعريات أو في البثرات.

الدراسة الثانية: أجراها Mostafa ورفاقه في مصر عام 2009 بعنوان: [20]

Comparative study of some treatment modalities of rosacea.

تمت المقارنة هنا بين ثلاثة أدوية: كريم الأزيليك أسيد 20%، وجل المترونيدازول 0,75%، وكريم البيرميثرين 5% في علاج الوردية. أظهر كل دواء تحسناً في الحطاطات والبثرات والحمامى بعد نهاية العلاج الذي استغرق 15 أسبوع. لكنّ الأزيليك أسيد أبدى فعّالية أكبر على الحطاطات والبثرات من المترونيدازول والبيرميثرين، وكانت الأدوية الثلاثة فعّالة بصورة متشابهة على الحمامى.

الدراسة الثالثة: أجراها Raoufinejad ورفاقه في إيران عام 2016 بعنوان: [13]

Efficacy and safety of permethrin 5% topical gel vs. placebo for rosacea: a double-blind randomized controlled clinical trial

تمت في هذه الدراسة المقارنة بين جل البيرميثرين 5% والدواء الغفل في علاج الوردية الحطاطية البثرية بحيث يطبّق أحد العلاجين على نصف الوجه والعلاج الثاني على نصف الوجه الآخر، مرتين يومياً لمدة ثلاثة أشهر. تفوّق البيرميثرين في نهاية العلاج على الغفل في إنقاص كثافة سوس الدويدية الجريبية المقاسة بتقنية خزعة سطح الجلد القياسية غير الغازية SSSB (non-invasive Standard Skin Surface Biopsy) وفي إنقاص عدد الحطاطات والبثرات. كما أظهر تحسناً في الحمامى والتوهج وتوسع الشعريات لكن بدون فوارق مهمّة إحصائياً بينه وبين الغفل.

الدراسة الرابعة: أجراها Chia–Han YEH ورفاقه في تايوان عام 2022 بعنوان: [21]

Topical Metronidazole Versus Ivermectin for Low-density *Demodex* Rosacea: A Rater-blinded, Randomized, Split-face Trial

تمت المقارنة هنا بين كريم الإيفرمكتين (قاتل طفيليات) والمترونيدازول الموضعي في علاج الوردية ذات الكثافة المنخفضة لسوس الدويدية الجريبية. وكان العلاجان فعالين في تحسن الحمامى في حين تفوق الإيفرمكتين في تحسين الأعراض الشخصية للمرضى كخشونة الجلد والإحساس بالحرارة والحكة. مما يدل على الدور المضاد للالتهاب الذي تلعبه قاتلات الطفيليات في الوردية ذات الكثافة المنخفضة أو المعدومة لسوس الدويدية الجريبية.

الجزء الأول

أدبيات البحث

الفصل الأول: الوردية Rosacea

1-التعريف والتسمية Definition and Nomenclature:

الوردية مرض جلدي التهابي مزمن يصيب المناطق المركزية من الوجه خصوصاً، أما المناطق الأخرى كالرقبة والجبهة فيصيبها بشكل نادر. أُشتقّت كلمة وردية "rosacea" من الكلمة اليونانية التي تعني "شبيه بالوردة" "Rose-like" والتي تصف العرض المهم في الوردية وهو التوهج المتكرر سواء وحيداً أو مصحوباً بالحمامى العابرة منها والدائمة. تتصف سريرياً بوجود التوهج والحمامى الدائمة وتوسع الشعريات والحطاطات والبثرات بالإضافة للتغيرات الفيمية، ويصاحب تلك الأعراض إحساس بالوخز أو الحرقة. ويمكن للوردية أن تصيب العينين. لم تعد تستخدم مصطلحات العدّ الوردي أو عدّ البالغين في وصف هذا المرض. [22,23]

تعدّ الوردية مرضاً مزمناً، شيوعها على الأقل كما الصداف، وتصيب بشكل أساسي متوسطي العمر من ذوي الجلد الفاتح. [12] بسبب التوضع الوجهي الواضح للوردية كانت ولا تزال تعد من الأمراض المحرجة التي تؤثر في نوعية حياة المريض. [24]

ولأنّ أسباب المرض وآليته غير مفهومة إلى الآن لا يزال العلاج غير مُرضٍ في أغلب الأحيان، وحالياً يهدف العلاج المستخدم للسيطرة على العلامات والأعراض السريرية أكثر من كونه علاجاً هدفياً أو ووقائياً. [10,11]

تتضمن الأعراض السريرية الأولية الأربعة للوردية ما يلي: التوهج (حمامى عابرة أو يسمى أحياناً قبل وردية)، حمامى مستمرة، حطاطات حمراء مقببة مع أو بدون بثرات، وتوسع شعريات.[26-24] وهنالك أعراض ثانوية تشمل إحساس بالحرق أو اللذع، لويحات مرتفعة، قشور وخشونة جلد تعطي مظهر الجفاف، وذمة وجه، تظاهرات عينية، وتغيرات فيمية تصيب الأنف ونادراً الأذن والجبهة والذقن والأجفان.[26]

2- تاريخ المرض History:

روبرت ويلان Robert Willan هو أول من استخدم مصطلحاً طبياً اسمه العدّ الوردي والذي يقابله اليوم بالوردية الحطاطية البثرية. وكان راديكلف كروكر Radclaff- Crocker أول من نشر أن التوهج المتكرر

في الوجه يقود لتوسع الأوعية ورشح السوائل منها ثم حدوث تغيرات التهابية لاحقة. [27,28]

3-التصنيف Classification:

صنفتْ الجمعية الوطنية التخصصية للوردية المرض عام 2002 إلى أربعة تحت أنماط سريرية وذلك اعتماداً على المظاهر السريرية الأولية التي تسيطر عند المريض وهي [26]:

1. حمامى مع توسع الشعريات Erythematotelangiectatic rosacea (ETTR)
2. الوردية الحطاطية البثرية Papulopustular rosacea (PPR)
3. الوردية الفيمية Phymatous rosacea(PR)
4. الوردية العينية Ocular rosacea (OR)

وأضافت الجمعية عام 2004 الوردية الحبيبومية (granulomatous rosacea) كمتغير سريري ونسيجي للوردية. [29]

إن تطور تحت نمط لآخر غير موجود في هذا التصنيف، أي أنّ تحت الأنماط غير مكافِئة لمراحل تطور المرض. وللمساعدة في تقييم تطور المرض مع العلاج تم تقسيم الانماط السريرية الفرعية إلى درجات من 1 إلى 3 تبعاً لشدة الأعراض والعلامات السريرية، إذ تعبّر الدرجة 1 عن مرض خفيف، الدرجة 2 عن مرض متوسط، والدرجة 3 عن مرض شديد. [30]

وطُرح تصنيف حديث عام 2017 يعد أيّاً من الحمامى الوجهية الثابتة و التغيرات الفيمية معياراً مشخّصاً للوردية. [10,31]. إذ يتطرق إلى كل عرض ويرتب الأعراض إلى: تشخيصي ، رئيسي، وثانوي بناءً على مدى أهمية العرض في وضع التشخيص: [32,33]

- **المعايير التشخيصية:**

1-التغيرات الفيمية

2-حمامى ثابتة في مركز الوجه وتشتد دورياً نتيجة عوامل محرضة للمرض

- **المعايير الرئيسية أو الكبرى للوردية:**

1- التوهج أو الحمامى العابرة

2- توسع الشعريات

3-الحطاطات والبثرات

4-الأعراض العينية: توسع شعريات حواف الأجفان، التهاب الأجفان، التهاب القرنية، التهاب الملتحمة، التهاب القرنية والصلبة

وموقع الإصابة بالنسبة للمعايير التشخيصية والكبرى في مركز الوجه أمر أساسي للتشخيص.

- **المعايير الثانوية:**

1. حس الحرق
2. حس اللذع
3. الوذمة
4. جفاف الجلد

ولتشخيص الوردية نحتاج إلى معيار تشخيصي واحد أو إلى معيارين رئيسيين على الأقل. [32]

تطور تصنيف الوردية من التقسيم إلى أنواع فرعية مميزة (الوردية الحمامية الوعائية، الوردية الحطاطية البثرية، الوردية العينية، الوردية الفيمية) إلى مقاربة قائمة على النمط الظاهري (Phenotype) تأخذ بالحسبان السمات المختلفة للوردية كمظاهر لحدثيّة مرضية مستمرة متعددة المتغيرات، وسُميت هذه المقاربة بقائمة The ROSacea COnsensus (ROSCO) panel وطُرحت من أجل الوصول إلى مقاربة علاجية مناسبة للمرضى. [1,3,10]

4- الوبائيات Epidemiology:

يقدّر عدد المصابين بالوردية حول العالم بحوالي 20 مليون مريض، على الرغم من الافتقار إلى الإحصاءات الموثوقة. [6] وبحسب دراسة مرجعية أجريت عام 2018 كانت نسبة معدل الانتشار العالمي للوردية تقريبياً 5.5%. [5]

أظهرت مراجعة للدراسات السكانية للوردية انتشاراً يتراوح من 0.09% في جزر فاروس (Faroe Islands) إلى 2.3% في ألمانيا، إلى 10% في السويد و 22% في استونيا. [6]

أُجريت دراسات أخرى عن انتشار الأنماط الفرعية للوردية وأظهرت أنّ النمط الأول هو الأكثر شيوعاً وأكثر انتشاراً من النمط الثاني بأربع مرات. [34,35]

تبدأ الوردية غالباً عند البالغين في منتصف العمر (30–50 سنة) وتنتشر بشكل أقل عند الكهول، ذُكرت حالات من النمط الحطاطي البثري والنمط العيني لدى الأطفال ، وتبين أن عمر ظهور الوردية أبكر عند النساء من الرجال. [6]

تصيب الوردية النساء بنسبة أكبر من الرجال وذلك بحسب الدراسات المجراة في المشافي بشكل أساسي.[36] ويطوّر المرضى الذكور أعراضاً أشد للوردية من الإناث وهم كذلك أكثر عرضة لفيمة الأنف.[12]

تؤثر الوردية في الغالب على الأفراد من ذوي البشرة الفاتحة الحساسة للشمس، وهذا ينعكس بالتواتر العالي لتشخيص الوردية في عيادات الأمراض الجلدية في شمال أوربا مقارنة بدول جنوب أفريقيا ذوي البشرة الداكنة.[37] وتبين أنها تصيب أكثر من 10% من الأفراد البيض.[38]

5–العوامل المؤهبة Predisposing Factors:

إيجابية القصة العائلية الوراثية لدى 25 **%** من مرضى الوردية مع أنه لم يتم تحديد الجينات النوعية المسؤولة حتى الآن.[22] وأظهرت الدراسات أنّ النمطين اللونيين للجلد الأول والثاني بحسب فيتزباتريك أكثر ميلاً لحدوث الوردية من الأنماط الأغمق. [6]

كما بيّنت دراسة (حالة– شاهد) أن النساء اللواتي بعمر أكبر من 50 سنة ويعانين من نوبات شقيقة لديهنّ خطراً أعلى للإصابة بالوردية.[39]

أُقترح أنّ مرضى المتلازمة السرطاوية (carcinoid syndrome) والذين يتوهجون باستمرار مؤهبون للوردية، لكن يُفتقد للدليل المقنع لقابلية إصابتهم بالوردية بما أن هذه المتلازمة نادرة .[12] ومن العوامل البيئية المُفاقمة للوردية: الأطعمة الحارة، الكحول، الحرارة، التدخين، الكافئين، والتعرض للأشعة فوق البنفسجية. [6]

6-الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:

الآلية الإمراضية للوردية غير معروفة، ومن غير المعقول أن تكون آلية واحدة مسؤولة عن جميع التظاهرات السريرية المتنوعة لهذا المرض. [12] والعوامل الأساسية المقترحة في الإمراضية هي:

6-1: الأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet radiation:

يدعم دورها التوزع الوجهي وحدوث الإصابة على الفروة عند الرجال الصلع. [12]

تم ربط درجة التعرض للشمس مع شدة النمط الأول (الحمامى مع توسع الشعريات ETTR) من الوردية في دراسة كورية. [40] وعلى الرغم من تشابه النمط الأول سريرياً مع توسع الشعريات في سياق الشيخوخة الضيائية، إلا أنه أثبتت دراسة حالة–شاهد (أُجريت عام 2015) بالدليل بأنهما مرضان مختلفان ككيانين مستقلين. [41]

يسهم التعرض للـ UVB في تحريض تكوين أوعية دموية جديدة، وفي وزيادة إفراز العوامل الوعائية من الخلايا الكيراتينية مثل عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor). [42]

كما يحفّز التعرض للأشعة فوق البنفسجية UVR وخاصة UVA إطلاق أنماط الأوكسيجين التفاعلية (ROS) التي تعمل على تفعيل شلال KLK5-cathelicidin الالتهابي وتزيد إنتاج أنزيمات metalloproteinases في المطرق مما يقود لأذية المطرق الوعائي والجلدي. [43,44]

6-2: المتعضيات المجهرية Microorganisms:

دُعم الدور الرئيسي للمتعضيات في إمراضية الوردية لسبب وجود زيادة في التعبير عن المستقبل TLR2 (Toll-like receptor 2) وعن الـcathelicidin وزيادة في نشاط الكريات البيض. تضمنَتْ دراسة مرجعية للمتعضّيات التي يُحتمل تدخلها في إمراضية الوردية ما يلي: سوس الدويدية *Demodex mites*، المكورات العنقودية البشروية *Staphylococcus epidermidis*، المتدثرة الرئوية *Chlamydophila pneumoniae*، و *Bascillus oleronius*. [45,46]

أظهرت مراجعة منهجية ضمت عدة دراسات حالة–شاهد (بمشاركة 28527 مريضاً) مدى الترابط بين كثافة سوس الدويدية في الجلد وحدوث الوردية. [47]

الدويدية سوس شفاف، مُطاعم، تقيس 0,3mm وتسكن الوحدة الزهمية الجريبية للإنسان بشكل لا عرضي بنسبة انتشار 100%. يعتقد أنها تلعب دور عامل ممرض عندما تخترق الأدمة وعندما تتكاثر بتضاعف كبير. تُقاس كثافتها (Dd: Demodex density) عبر خزعة سطح الجلد القياسية

(SSSB: Standardised Skin Surface Biopsy) وتعدّ غير طبيعية عندما تكون أكثر من 5 في السم2.[46]

أُقترح بأن سوس الدويدية والجراثيم المرتبطة بها تزيد من وجود البروتيازات في المنطقة مما يؤدي لتبدل الاستجابة المناعية الفطرية في الجلد. [48]

إذن اكتشف سوس الدويدية بأعداد أكبر عند مرضى الوردية بآليات خزع سطح الجلد. [46,49] وفي حين أنه لم يؤكد دورها في الحمامى [49] إلا أنها منتشرة خصوصاً عند مرضى النمط الحطاطي البثري ومرضى الفيمة. [50]

يُعدّ تكاثر سوس الدويدية الجريبية (demodex folliculorum mites) في الجريبات الشعرية الزهمية على الوجه عامل مرضي محتمل في الالتهاب الجلدي والعيني الملاحظ عند مرضى الوردية الحطاطية البثرية.[51]

يستضيف سوس الدويدية جرثومة Bascillus oleronius سلبية الغرام التي يحرض مستضدها البروتيني الالتهاب أيضاً لدى مرضى الوردية الحطاطية البثرية. [52] وتحرض العصيات السابقة (Bascillus oleronius) تكاثر خلايا وحيدة النواة في الدم المحيط للآفات لدى 73% من مرضى الوردية الحطاطية البثرية مقارنة بـ 29% من الشواهد. [52]

ومن ضمن الأدلة التي تدعم دور سوس الدويدية في إمراضية الوردية مايلي:

– كان استخدام كريم الإيفرمكتين 1% (Ivermectin cream 1%) الذي ثبتت فعاليته في تقليل عدد سوس الدويدية الجريبية_ أكثر فعالية من الكريم الغفل في تقليل عدد الآفات الالتهابية، وذلك عبر دراستين على النمط الحطاطي البثري من الوردية. [53]

– يُفضي استخدام مثبطات الكالسينورين الموضعية والمثبطات الجهازية لعامل النمو البشروي (EGF) إلى جلادات شبيهة بالوردية وتزايد في أعداد سوس الدويدية. [54]

ترتبط إمراضية الوردية العينية بخلل وظيفة غدد ميبوميوس. حيث ينقص الوقت اللازم لتحلل الدمع كنتيجة لعدم كفاية المكونات الشحمية في الفيلم الدمعي. وتظهر الكيسات الميبومية (غير مؤلمة عادة) بسبب الالتهاب المزمن في غدد ميبوميوس. كما أن احتشار الدويدية يلعب دوراً في بدء الالتهاب العيني في الجفن الذي يحدث في هذه الغدد الزهمية المعدلة. دُعمت هذه الفرضية بسبب وجود سوس الدويدية في قاعدة الأهداب.[55]

تبين مؤخّراً في مراجعة منهجية عام 2017 أنّ للإنتان بجراثيم الملتوية البوابية Helicobacter pylori دوراً مسبباً في الوردية، لكنّ الارتباط الوثيق بينهما يحتاج لدراسات إضافية.[56]

شكل 1: سوس الدويدية الجريبية: بأقسامها المؤلفة من الجسم والأرجل الأربعة والفم في المقدمة. [12]

6-3: تبدل الاستجابة المناعية:Aberrant immune response

كما الصداف والاكزيما التأتبية تلعب المناعة الفطرية دوراً أساسياً في الوردية، لكنّ النتائج الحديثة تشير إلى استجابة إضافية للخلايا اللمفاوية السامة (cytotoxic T-cell) في الاستجابة المناعية للمرض. [11,57]

نجد في الوردية زيادة في نشاط المستقبلات التي تسمى TLR2(Toll-like receptor 2) ، وزيادة في نشاط أنزيم البروتياز، وأيضاً زيادة في إنتاج cathelcidin (LL-37) مما يؤدي إلى القدرة على زيادة تشكيل أوعية دموية جديدة، وعلى زيادة الجذب الكيميائي للكريات البيض، وتحريض تركيب المطرق خارج الخلوي. هذه الآلية الإمراضية هي الأكثر احتمالاً للتسبب في الوردية الحطاطية البثرية. [58]

يُقترح أن محرّضات TLR2 هي جزيئات بنيوية على جدار المتعضيات على الرغم من أن المحرض النوعي لمستقبلات الـTLR2 لم يحدد بعد، والمرشح أنها تضم الكيتين المتحرر من سوس الدويدية [59] والبروتينات الشحمية من جراثيم الـ Bacillus oleronius. [52]

وبالنسبة لاضطراب توازن المناعة المكتسبة: أظهر التحليل النسيجي والدراسات النسخية تواجد خلايا T-Cell (+CD4) وبنسبة أقل +CD8)، والسيتوكينات المرتبطة بها في الجلد المصاب مع سيطرة لخلايا TH1 و TH17. [60-62] وأظهرت مجموعة السيتوكينات المعبَّر عنها في كل أنماط الوردية ارتفاع بسيتوكينات TH1 مثل INFγ و TNF وسيتوكينات TH17 وهي IL-17A IL-22.

تحرض خلايا TH17 عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) فتساهم في الاستحداث الوعائي في الوردية. [60]

6- 4 اضطراب التنظيم الوعائي العصبي: Neurovascular dysregulation

تشير العديد من تظاهرات الوردية كالحمامى وتوسع الشعريات والتوهج، إلى الدور المهم الذي يلعبه الجهاز الوعائي في الإمراضية، إذ وجد زيادة في تدفق الدم في الآفات الجلدية. [63]

وجدت الدراسات النسيجية للآفات الجلدية تعبيراً زائداً عن عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) ، CD31، واسم البطانة اللمفاوية D2-40(Podoplanin) ، مما يعني تحفيزاً زائداً لخلايا البطانة الوعائية ويعاني مرضى الوردية بما فيها النمط الأول من إحساس بالوخز والحرق، كما يُظهرون عتبة منخفضة للألم والإحساس بالحرارة. [64]

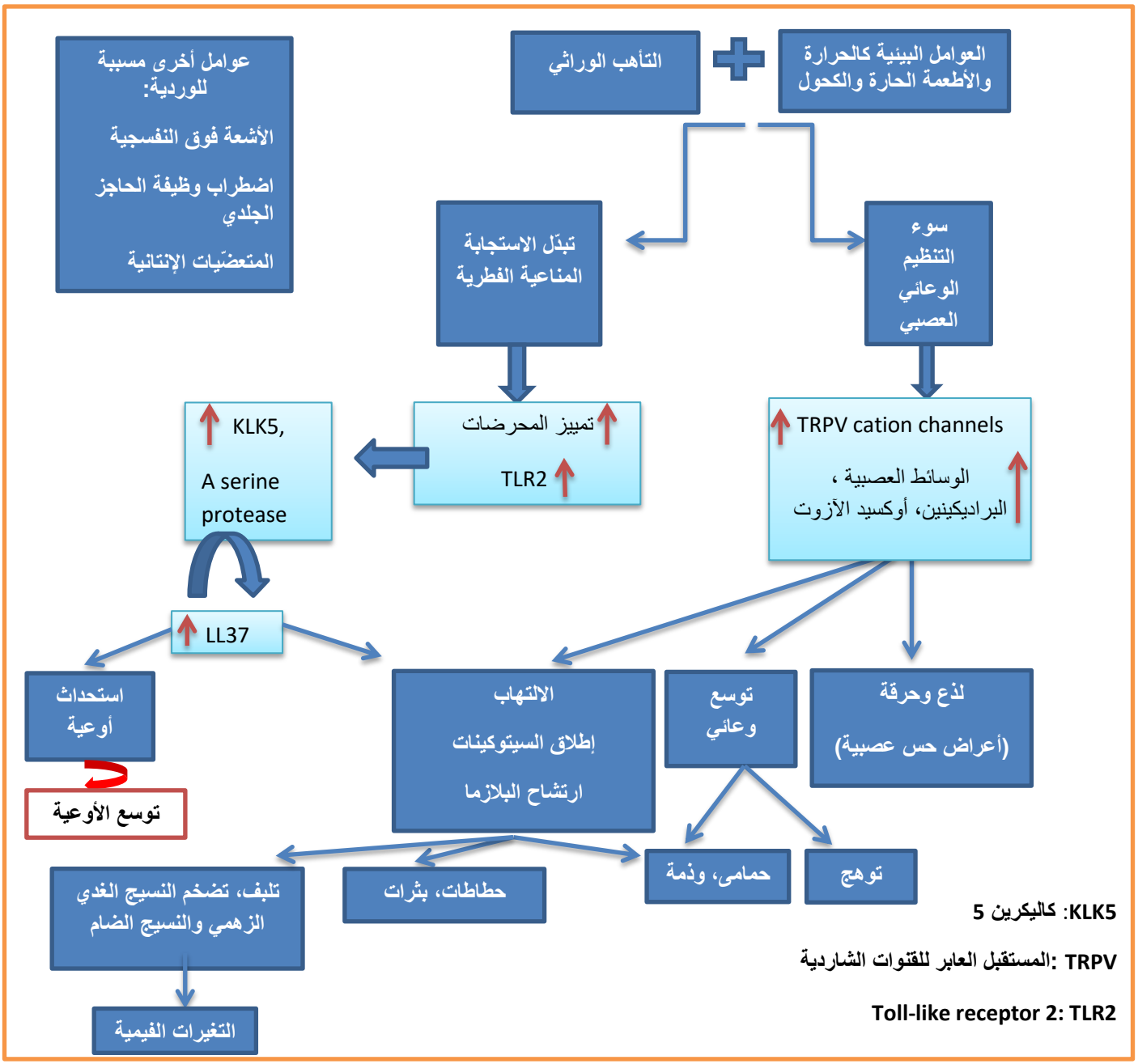
ويتم تنبيه النهايات العصبية الجلدية المعبِرة عن المستقبل العابر للقنوات الشاردية (TRPV) عبر منبهات معينة كالأطعمة الحارة والكحول والحرارة، مما يؤدي إلى اضطراب حس وتوهج وحمامى. [22] وبذلك يؤدي النشاط المرتفع لـ TRPV في الجلد لما يسمى بالالتهاب العصبي neurogenic inflammation (استجابة التهابية محرضة بالأعصاب الحسية والوسائط العصبية المحررة) وينتج عنه توسع وعائي ، تسرب البروتينات من البلازما ، وتوظيف المزيد من الخلايا الالتهابية. [22]

6-5 اضطراب وظيفة الحاجز الجلدي: Skin barrier dysfunction

يعاني مرضى الوردية من جفاف جلد الوجه ، كما تؤكد الدراسات انخفاض عتبة تهيّج الجلد. [65]

لدى مرضى النمطين الأول والثاني من الوردية زيادة في خسارة الماء عبر البشرة، والذي يعد مؤشراً على خلل وظيفة الحاجز الجلدي، ويُقترح أن هذا الخلل في الطبقة القرنية يسمح للمحسّسات باختراق الجلد.[66]

ولقد لوحظ اضطراب في الحموض الدسمة على سطح جلد مرضى الوردية الحطاطية البثرية [67] وانخفاض درجة إماهة البشرة، لكن لوحظ تحسنها بعد العلاج بالمينوسيكلين وشفاء الآفات الالتهابية. [68]



شكل2: الآليات المرضية الرئيسية في الوردية . [22]

7-التظاهرات السريرية Clinical features:

الوردية مرض متناظر في معظم الحالات، تصيب مركز الوجه (الأنف، الذقن، مركز الخدين، والمقطّب) والجبهة (تشيع إصابتها عند الرجال الصُلع)، أما إصابة الرقبة والصدر فتعتبر نادرة. كما أن مناطق ما حول الفم وحول العينين وخلف الأذنين نادراً ما تصاب. إن العلامات والأعراض المحتملة في الوردية هي

التوهج، الحمامى المستمرة، توسع الشعريات، الحطاطات، البثرات، الفيمة، الوذمة، الألم، الحرقة، والحكة بصورة نادرة جداً. [26,30,32]

يغيب الزؤان بصورة واضحة في الوردية مما يميّزها من العدّ الشائع وفافر راكوشو Favre-Racouchot disease . ويُعدّ تطور الوردية بطيئاً نسبياً لا يتضح المرض إلّا مع أخذ قصة سريرية مفصّلة. [69]

إنه من المفيد من الناحية السريرية أن تصنف الوردية إلى الأنماط الأربعة الآتية:

7-1 الوردية الحمامية مع توسع شعريات Erythematotelangiectatic Rosacea:

وهو النمط الأكثر انتشاراً. [34,35] لدى مرضى هذا النمط ميل لنوبات توهج على أرضية حمامى وجهية مستمرة، وأحياناً يحصل توسع الشعريات الذي قد يصعب في بعض الأحيان تمييزه من توسع الشعريات الناجم عن الأذية الضيائية المزمنة. ويعدّ مرضى هذا النمط بصورة نموذجية من أصحاب الجلد الفاتح من النمط اللوني 1 و 2. [41]

يشير العديد من المرضى إلى أن جلد الوجه لديهم أصبح أكثر حساسية وأسرع بقابلية التخرش بعد استخدام منتجات العناية التي اعتادوا استخدامها، ومنها الصوابين ،غسولات مابعد الحلاقة، المنتجات المعطرة، ومقبضات الجلد. [12]

التوهج في الوردية عملية مرضية عصبية -وعائية تستمر لأكثر من 5-10 دقائق بسبب تحرر الببتيدات العصبية. وبسبب حدوثه المفاجئ في مركز الوجه يعدّ مزعجاً ومُحرجاً للمرضى، ويتسبّب غالباً بالوخز والألم. [69]

يمكن للتوهج أن يرتبط بعوامل محرضة عديدة كالحرارة، والمشروبات الساخنة، والكحول، وبعض الأدوية كالنياسين والستيروئيدات الموضعية، والرياح الباردة، والتغيرات الهرمونية (سن الإياس)، ونادراً الأمراض الجهازية. [69]

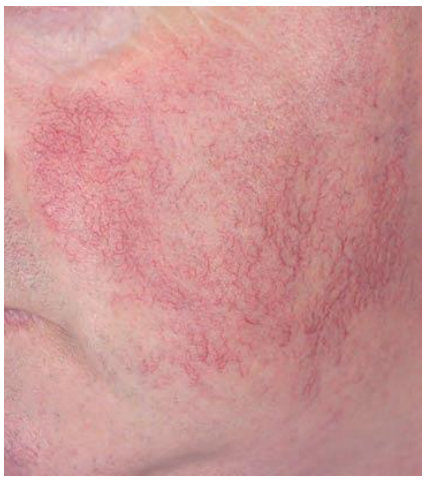
أما الحمامى المستمرة فهي بالتعريف حمامى تدوم لمدة ثلاثة أشهر على الأقل. [69] وتصيب منتصف الوجه مع الامتداد للقسم الوحشي من الخدين والأذنين وأحياناً تصل للعنق. [12]

يُصنف هذا النمط بحسب الشدة إلى ثلاث درجات: [70]

خفيفة (درجة 1): توهج خفيف أحياناً، حمامى وجهية مستمرة باهتة، توسع شعريات قليل.

متوسطة (درجة 2): توهج متكرر مزعج، حمامى وجهية مستمرة متوسطة الشدة، العديد من الشعريات المتوسعة.

شديدة (درجة 3): توهج متكرر شديد، حمامى وجهية مستمرة بارزة، العديد من الشعريات المتوسعة بشكل واضح جداً، ومن الممكن وجود وذمة.



شكل 3: وردية حمامية مع توسع شعريات:
نلاحظ الحمامى الشديدة مع التوسع البارز للشعريات [12]

شكل 4: وردية حمامية مع توسع شعريات:
نلاحظ الحمامى المركزية في الخدين مع توسع الشعريات [71]

2-7 الوردية الحطاطية البثرية Papulopustular Rosacea:

نجد في هذا النمط اندفاعاً يصيب مركز الوجه يتكون من العديد من الحطاطات الحمامية المقببة التي تقيس أقل من 3 ملم، قد تظهر بشكل منفرد أو بشكل مجموعات، عدد قليل من هذه الآفات الالتهابية له مركز بثري، وتتطور هذه الحطاطات والبثرات على مراحل متفاوتة. [72]

قد يحدث وذمة وجه خفيفة عند وجود آفات التهابية منتشرة بكثرة. [12]

يشكو المريض أحياناً من إحساس خفيف بعدم الراحة أو الحكة، كما أن الآفات قد تكون ممضّة، على الرغم من أن التوتر الاجتماعي للمرضى يعود إلى مظهر الآفات أكثر من الأعراض التي تسببها. [73]

تدوم الحطاطات والبثرات حوالي الأسبوعين، ثم يحل محلها حمامى تالية للالتهاب تغيب خلال عشرة أيام ولا يعدّ التندب علامة من علامات الوردية الحطاطية البثرية، فتتراجع الآفات دون أن تترك ندباً. قد يظهر أحياناً باشتداد المرض وسوف أو قشور سطحية ويُشار إلى هذه الحالة باسم «التهاب الجلد الوردي». [72]

تصنف بحسب الشدة إلى ثلاث درجات [70]:

- خفيفة (درجة 1): عدد قليل من الحطاطات و/أو البثرات، حمامى وجهية خفيفة.
- متوسطة (درجة 2): العديد من الحطاطات و/أو البثرات، حمامى وجهية متوسطة الشدة.
- شديدة (درجة 3): اندفاع حطاطي و/أو بثري شديد ممتد، حمامى وجهية بارزة، لويحات التهابية أو وذمة أحياناً.

شكل 5: وردية حطاطية بثرية: نلاحظ العديد من الحطاطات والبثرات في مركز الوجه مع عدم وجود زؤانات. [71]

شكل 6: وردية حطاطية بثرية: نلاحظ الحطاطات والبثرات على جبهة المريض. [12]

3-7 الوردية الفيمية Phymatous Rosacea:

هي تضخم عجيني، غير مؤلم، غير انطباعي، لنسيج الأنف (فيمة الأنف rhinophyma) ، أو الذقن (gnathophyma)، أو الجبهة (metophyma)، أو الأجفان (blepharophyma) ، أو الأذنين (فيمة الأذن Otophyma) . نادراً ما تبدأ الفيمة قبل عمر الأربعين سنة. [69] وتعد فيمة الأنف التظاهر السريري

الأشيع ، وتحدث لدى الرجال أكثر بـ 20 ضعفاً من النساء. [69] يحدث فيها فرط تصنع للغدد الزهمية يترافق مع تليف. [72]

أُقترح أن التبدلات الفيمية تعود لزيادة التعبير عن أنزيمات المطرق MMPs (Matrix metalloproteinases) التي تعزز التليف من خلال زيادة عدد الخلايا البدينة والكيراتينية وتفعيل الخلايا البالعة. [74]

قد يملك مرضى هذا النمط تظاهرات سريرية للوردية غير الفيمة كالحطاطات والبثرات بشكل خفيف إلى شديد نسبياً. ومع ذلك قد تنشأ الفيمة منذ البداية أي من دون تغيرات جلدية سابقة وبذلك لا يجوز أن نعدّها المرحلة النهائية للوردية. [75]

العلامة السريرية الأبكر للفيمة هي مظهر الجريبات المتّسعة (اتساع فوهات المسامات) على الأجزاء القاصية من الأنف. وقد أُقترح بأن الشعريات المتوسعة الموجودة على الأنف قد تؤهب لفرط التصنع الحاصل.

في الحالات الشديدة يؤدي النسيج المتليف إلى تشوه الأنف بسبب اجتماع البراعم العقيدية الطرية بشكل مشوه .[72].

لا يتحدث المرضى عن ألم أو عدم راحة، إنما سطح جلد الأنف يصبح زيتيَ القوام وتخرج منه مواد دهنية عند عصر الجلد في هذه المنطقة. [12]

على الرغم من تقرير حدوث حالات للسرطانة قاعدية الخلايا (BCC) على الجلد المصاب بالفيمة إلا أن الدليل الكامل بأنّ الفيمة حالة مؤهبة للسرطان غير كافٍ بعد. [76] وتكشف خزعة سطح الجلد التي تقيم موجودات هذه الجريبات المتوسعة عن وجود لسوس الدويدية فيها. [12]

تصنف فيمة الأنف بحسب شدتها إلى ثلاث درجات [70]:

- **خفيفة (درجة 1):**

انتفاخ الأنف– بروز فتحات الأجربة (جريبات متوسعة)– فرط تصنع النسيج الضام أو الغدد الزهمية ليس واضحاً سريرياً – لا تغير في محيط شكل الأنف.

- **متوسطة (درجة 2):**

تورم متوسط، توسع فوهات الأجربة بشكل متوسط، فرط تصنع خفيف للنسيج الضام أو الغدد الزهمية – يوجد تغير في محيط شكل الأنف بدون تشكل عقيدات.

- **شديدة (درجة 3):**

تورم واضح للأنف – توسع شديد لفوهات الأجربة– تشوه محيط الأنف بسبب فرط التصنع الحاصل للنسيج الضام والغدد الزهمية – تشكل عقيدات.

شكل 7: فيمة أنف: شدتها متوسطة لشديدة ونلاحظ تشوه الأنف ومظهر قشر البرتقال على فوهات الأجربة. [12]

شكل 8: فيمة أنف: فرط تصنع الغدد الزهمية، واتساع فوهات الأجربة مع تشكل عقيدات. والتغيرات بارزة على القسم الممتد من وسط إلى أسفل الأنف. ونلاحظ الترافق مع وردية حطاطية بثرية. [72]

7-4: الوردية العينية Ocular Rosacea:

قد تترافق مع الإصابة الجلدية أو تكون معزولة، لكن بغياب الآفات الجلدية يصعب تشخيص الوردية العينية.[72]

تحدث غالباً بكلتي العينين، وقد تشتد الأعراض في عين أكثر من الأخرى. [12]

يعدّ مرضى الوردية من النمطين الأول والثاني عرضة لتطوير التهاب عيني بنسبة تصل إلى 50%. [72]

الأعراض غير نوعية وتتضمن جفاف العين، إحساس بوجود رمل في العين، عدم القدرة على ارتداء العدسات اللاصقة، دماع، قشور على حواف الأجفان، شعيرة ، وأحياناً حكة. [55]

لا يربط المريض غالباً هذه الأعراض بالوردية المتطورة لديه وقد لا يذكر هذه السوابق للطبيب إلا إذا سأله بشكل مباشر.

باشتداد الحالة يحدث التهاب أجفان ويرافقه غالباً انتفاخ بالجفن واحتقان بالملتحمة فينتج مظهر العين الحمراء (Red eye). [72]

تنشأ كيسات على الأجفان على حساب غدد ميبوميوس وهي البردة (chalazia) قوامها قاسٍ لكنها غير ممضّة وتشبه الشعيرة (hordeola) لكن الأخيرة مؤلمة في أغلب الأحيان.

وتعد الأمراض العينية الخطيرة (التهاب القرنية، استحداث أوعية على القرنية ،التهاب العنبة ،التهاب الصلبة، والتهاب القزحية) نادرة الحدوث في الوردية. [72]

تصنف بحسب شدتها إلى ثلاث درجات: [12]

- **خفيف (درجة 1):**

حكة خفيفة/ إحساس بوجود رمل – حمامى– قشور خفيفة لحواف الأجفان– احتقان خفيف للملتحمة

- **متوسط (درجة2):**

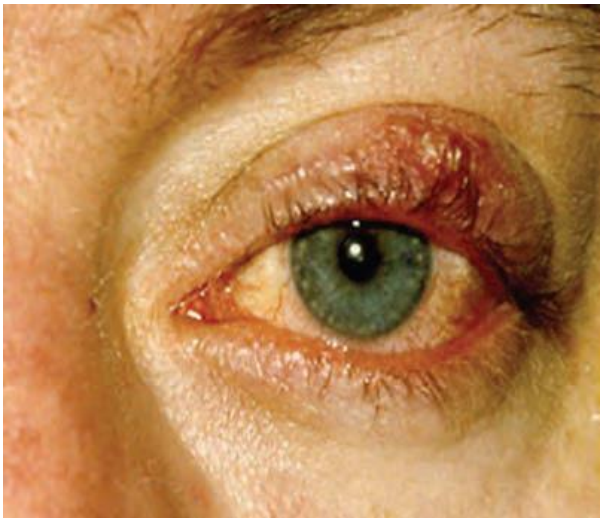
إحساس بالوخز/الحرقة – حمامى واضحة وقشور لحواف الأجفان – طويق من الكيراتين على حواف الأهداب – احتقان ملتحمة– تشكل البردة والشعيرة في العين

- **شديد (درجة3):**

ألم/حساسية ضيائية – رؤية ضبابية– خسارة الأهداب (طرط madarosis) – تغيرات قرنية– اضطراب في صلبة العين

شكل 9: وردية عينية: نلاحظ احتقان الملتحمة مما يعطي مظهر العيون الحمراء والشتر الخارجي.[72]

شكل 10: وردية عينية درجة2 (متوسطة) مع إصابة الأجفان السفلية . [12]



شكل 11: وردية عينية درجة 3 (شديدة)، نلاحظ البردة على الجفن العلوي واحتقان الملتحمة. [12]

5-7 الوردية الحبيبومية Granulomatous rosacea:

تعدُّ متغيراً سريرياً للوردية بسبب موجوداتها النسيجية المميزة، وتظاهراتها السريرية المختلفة عن الوردية. وبما أن الأعراض الأساسية الموجودة في الوردية من توهج وحمامى وتوسع شعريات وآفات التهابية غير ضرورية لتشخيص الوردية الحبيبومية، تم التساؤل عن آليتها المرضية ومدى علاقتها بالوردية. [77] تحدث عند الأطفال والبالغين وقد تزول عفوياً بعد بضع سنوات، ولا تنكس. [72]

كانت تسمى الوردية السلّية للاعتقاد بعلاقتها مع إنتان بالعصية السلّية إلى عام 1949 حين قام Snapp بدحض ذلك وعدّها مجرد شكل مميز من أشكال الوردية. [78,79]

والخلاصة أن سببها غير معروف ولها عدة محرضات منها: الستيروئيدات الموضعية والجهازية، الأشعة

فوق البنفسجية، الحرارة، الكحول، الأطعمة الحارة، والمتعضيات الإنتانية كسوس الدويدية وجراثيم القناة الهضمية. [74,80]

التظاهرات السريرية للوردية الحبيبومية: حطاطات أو عقيدات وحيدة الشكل، قاسية غير ممضّة، حمراء إلى بنية اللون أو بلون الجلد، تتوضع حول العينين والفم والأنف على جلد طبيعي دون حمامى.[81]

وفي دراسة على 53 مريضاً كان لدى 15% منهم آفات خارج الوجه، على الأذنين والرقبة والإبط والفخدين والركبتين. [82]

نسيجياً: حبيبومات بشرانية غير متجبنة مع رشاحة التهابية مختلطة. [83]

يعتقد بعض الباحثين أن الذأب الدخني الوجهي المنتشر (lupus miliaris disseminatus faciei) شكل شديد من الوردية الحبيبومية مع سيطرة للتوزع حول العين ومركز الوجه، وله بالديرموسكوب مظهر جمد التفاح. وتبين بالخزعات أن مركز الحبيبومات متنخر، مما يفسر لماذا تم الاعتقاد أولاً بأنها طفحة سلية. [72] ويميل الذأب إلى الشفاء بتركه ندبات دائمة. [84]

تميل الوردية الحبيبومية إلى الإزمان بالإضافة إلى أنها صعبة العلاج وقد لا تستجيب على العلاجات النموذجية للوردية وقد يستغرق علاجها ستة أشهر أو حتى أربع سنوات. [85]

الخط الأول في العلاج: الصادات من فئة التتراسكلينات لأنها تثبط البروتين كيناز c الذي يعدّ انزيماً أساسياً في نقل إشارة الطريق الالتهابي المؤدي لتشكل الحبيبومات. [86,87]

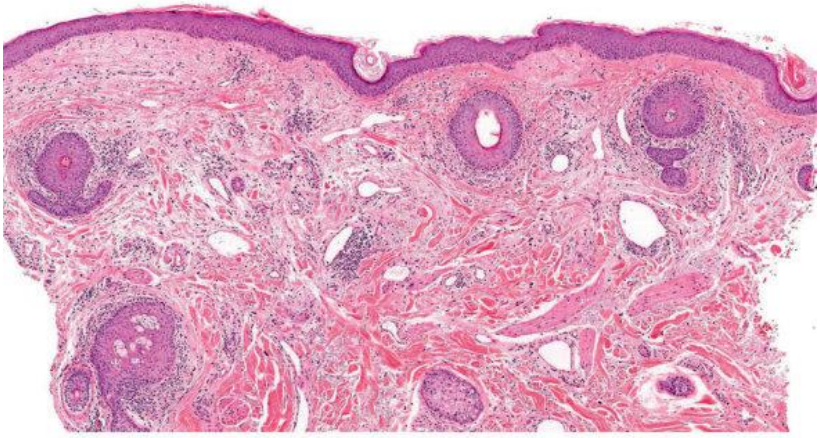
شكل 12: وردية حبيبومية: نلاحظ الحمامى والحطاطات واللويحات على الوجه.[88]

شكل 13: وردية حبيبومية، متغير الذأب الدخني الوجهي المنتشر. [72]

8-التشريح المرضي Pathology:

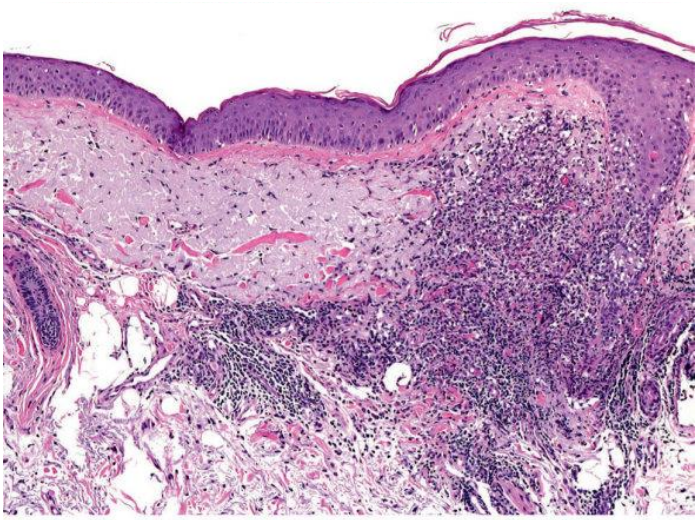
تختلف الموجودات النسيجية للمرض بحسب النمط الفرعي له، وتشترك كل الأنماط نسيجياً بوجود أذية ضيائية مزمنة وهي بطبيعة الحال متوقع وجودها بشكل مسيطر لدى متوسطي الأعمار من ذوي البشرة الحساسة للشمس. [12]

غالباً ما تكون التغيرات النسيجية في النمط الأول من الوردية محدودة بتوسع وعائي في الجزء العلوي من الأدمة مع وذمة خفيفة. [72]. والرشاحة الالتهابية خفيفة تتوزع غالباً حول الأوعية، وقد يتواجد أحياناً سوس الدويدية في الجريبات، وكما أشرنا سابقاً فالأذية الضيائية (كالمران السفعي) متواجدة بكثرة لدى مرضى هذا النمط. [12]



شكل 14: الصورة النسيجية للنمط الحمامي الوعائي من الوردية . [72]

في النمط الثاني تظهر رشاحة التهابية بشكل بارز حول الأوعية وحول الجريبات الشعرية . [72] وتتكون الرشاحة من اللمفاويات و العديد من العدلات والخلايا المصوّرية وبشكل أقل شيوعاً الحمضات، كما تبين تزايد في أعداد الخلايا البدينة التي بدورها تساهم في إحداث الالتهاب وجذب العدلات. [12] من الممكن أن نشاهد جريبات شعرية ممزقة وتغيرات حبيبومية، وبقايا سوس الدويدية تملأ أحياناً تلك الحبيبومات أو الخراجات. [89]

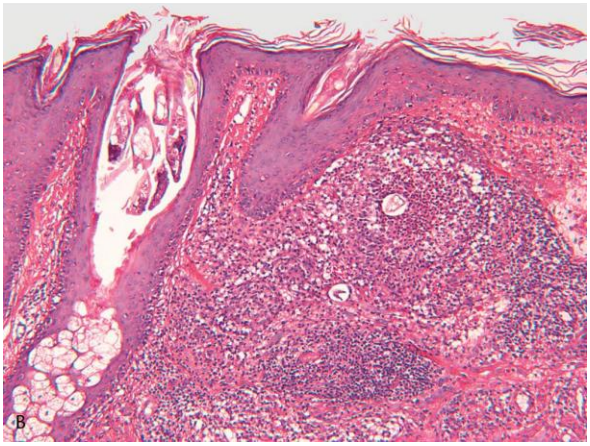


شكل 15: الصورة النسيجية للنمط الحطاطي البثري للوردية. [72]

يظهر في نمط الفيمة جريبات متوسعة، فرط تصنع واضح للغدد الزهمية، ورشاحة ناسجة لمفاوية كثيفة بشكل متغير. وفي الحالات الشديدة للفيمة: يقل الالتهاب وتثخن الأدمة، والغدد الزهمية لا يمكن التعرف عليها، كما ينتشر توسع الشعريات في الأدمة بشكل كثيف.[90]

تعدّ التغيرات النسيجية للنمط العيني من الوردية غير نوعية. وغالباً ما يتضمن التهاب الأجفان إصابة للغدد الميبومية الخلفية، ونشاهد رشاحة التهابية من لمفاويات وناسجات وعدلات حسب شدة الالتهاب.[12]

في النمط الحبيبومي من الوردية، يُشاهد حبيبومات بشرانية غير متجبنة في الأدمة [83] حيث نجد درجة من الالتهاب الحبيبومي في خزعات بعض المرضى في كل أنماط الوردية. [88]



شكل 16: صورة نسيجية لوردية حبيبومية تظهر فيها الرشاحة الالتهابية من الناسجات واللمفاويات والخلايا المصورية . [88]

9-التشخيص التفريقي Differential Diagnosis:

9-1- التشخيص التفريقي للوردية الحمامية مع توسع الشعريات:

1. الأذية الضيائية المزمنة:

يتسبب التعرض طويل الأمد لأشعة الشمس بأذية جلد الوجه، بشكل لا يمكن تمييزه من الوردية الحمامية مع توسع الشعريات. لكن توسع الشعريات في الأذية الضيائية أكبر، وينتشر على الأجزاء الوحشية من الوجه، وأعلى الصدر. وتترافق الأذية الضيائية مع سرطانات الجلد وعلامات أذية الجلد الضيائية مثل قساوة الجلد والتجاعيد الدقيقة والتصبغات المبعثرة. [91]

2. التهاب الجلد المثي:

قد يشبه الوردية وقد يرافقها. يميزه اللون البرتقالي المحمر والوسوف الدهنية الكبيرة بالإضافة لتوزعه المميز على جناح الأنف والحواجب والفروة وخلف الأذنين. [91]

3. التهاب الجلد التماسي للوجه:

تساعد القصة المرضية المأخوذة بعناية واختبار الرقعة في تشخيص التهاب الجلد التماسي. [92]

4. الذئبة الحمامية:

قد تتظاهر الذئبة الحمامية (الجهازية وتحت الحادة) والتهاب الجلد والعضلات بحمامى وجهية ذات توزع ضيائي. توجه إصابة الرقبة والمناطق الأخرى المعرضة للشمس للتشخيص الصحيح كما يجب القيام بالفحوص المصلية المطلوبة للأمراض السابقة. [12] ويملك 75-80% من مرضى الذئبة الحمامية الحادة أعراضاً وعلامات جهازية للذئبة وتتميز إصابتها الجلدية بغياب الحطاطات والبثرات بالإضافة لحدودها الواضحة وبأنها تعفّ عن الطية الأنفية الشفوية. كما تعد الذئبة تشخيص تفريقي هام للوردية الحبيبومية. [72]

5. الحمامى التندبية الحاجبية:

قد تتظاهر بحمامى على الوجه لكنّ وجود التقرانات الجريبية وفقدان الجزء الوحشي من الحاجبين عاملين موجهين للتشخيص. [12]

6. التقران الشعري الأحمر:

يظهر غالباً خلال فترة المراهقة, يتظاهر بحمامى على الأجزاء الوحشية من الخدين مع حطاطات صغيرة ذات توزع جريبي. [72]

7. التوهج (بدئي أو ثانوي):

يأتي بحمامى متقطعة مع ارتفاع حرارة، وغالباً ما يكون التوهج المرافق للوردية محدوداً بالوجه على عكس التوهج التابع لأمراض أخرى مثل (ورم القواتم ، متلازمة الكارسينوئيد ،أمراض الخلايا البدينة، وأعراض سن الضهي وغيرها) إذ يشمل التوهج فيها مناطق أخرى ويترافق مع تسرع قلب وتعرق. [72]

9-2- التشخيص التفريقي للوردية الحطاطية البثرية:

1. العد الشائع:

يصعب تمييزه عند البالغين عن الوردية الحطاطية البثرية خاصة إذا ترافق مع حمامى وجهية. يدعم تشخيص العد وجود بشرة دهنية، زؤانات مغلقة ومفتوحة، كيسات وتندب. قد يترافق الاضطرابان سوية ويطوّر بعض المرضى الذين يعانون من العد في أعمارهم الباكرة وردية فيما بعد.[12]

2. الأمراض الشبيهة بالوردية:

تصف الحالات التي تشبه الوردية وبخاصة الحطاطية البثرية. من الممكن لبعض الأدوية كمثبطات عامل النمو البشروي (EGFR) ومثبطات التيروزين كيناز مثل cetuximab أن تسبب طفحاً وجهياً عدي الشكل مع حمامى وهذا الطفح يشبه مظهر الوردية. [22] ويساهم الظهور المفاجئ والطبيعة الالتهابية الحادة للآفات بالتوجه لتشخيص السبب الدوائي، كما يمكن للتطبيق الموضعي المتكرر للستيروئيد المفلور أن يسبب اندفاعاً شبيهاً بالوردية. [12]

3. النخالية الجريبية Pityriasis folliculorum:

يسببها الاحتشار العميق لسوس الدويدية في جريبات أشعار الوجه وقد ترافق الوردية الحطاطية أو تظهر بشكل معزول على شكل حمامى خفيفة بدون آفات التهابية بارزة. يملك مرضى النخالية الجريبية سطحاً جلديّاً

خشناً وقشوراً جريبية عديدة. ويكشف جهاز الديرموسكوب مادة كيراتينية في الجريبات الشعرية تمثل استعمار العديد من سوس الدويدية لها. [12]

4. التهاب الجلد حول الفم Perioral dermatitis :

يختلف فيه شكل الآفات عن الوردية فهنا نشاهد حطاطات حويصلية صغيرة وحيدة الشكل وتتوزع حول الفم. قد يؤهب له استخدام الستيروئيد موضعياً أو عبر الاستنشاق. [93,94]

5. الارتشاح اللمفاوي لجسنر Jessner's lymphocytic infiltrate :

يتظاهر بحطاطات حمامية وجهية ثابتة، تميل الآفات لأن تكون أكبر من حطاطات الوردية ولا يوجد أي اندفاع بثري. المرض معنّد على العلاجات المعتادة للوردية ويمكن أن يسبب تندباً. وتكشف الخزعة الموجودات النسيجية المميزة له . [12]

6. سعفة الوجه:

تشبه الوردية بوجود حطاطات وبثرات، لكن توزعها في السعفة غير متناظر ويوجد وسوف محيطية حول حدود الآفة. يشكو المريض عادة من حكة وزيادة تدريجية بمساحة منطقة الالتهاب. [12]

7. التهاب الجريبات بالدويدية: (Demodex folliculitis) Demodicosis:

المريض غالباً مثبط المناعة (لديه إنتان بفيروس HIV أو لوكيميا)، تشمل الإصابة الوجه وأعلى الصدر. يستجيب المرض على البيرميثرين الموضعي مع الإيفرميكتين الفموي أو بدونه. [72]

8. الداء الموسيني الجريبي Follicular mucinosis :

يتظاهر بحطاطات عديدة وغياب للبثرات. [72]

شكل 17: عد شائع: يشبه الوردية الحطاطية البثرية لكن الآفات أكبر وأعمق من الآفات التي تحدث في الوردية ونلاحظ وجود الزؤوانات . [12]

شكل18: نخالية جريبية: مريض شاب، نلاحظ منطقة موضعة من الحمامى والقشور الناعمة. [12]

9-3- التشخيص التفريقي للفيمة:

1. الذأب الشرثي Lupus pernio:

يسمى الساركوئيد الجلدي للأنف، ويشبه الفيمة على الرغم من أن فوهات الأجربة لا تكون بارزة. يكشف جس الآفة عن قوام قاسٍ مرتشح، بعكس القوام الناعم اللحمي لفيمة الوردية. وتظهِر الخزعة الحبيبومات غير المتجبنة المميزة للساركوئيد. [12]

2. الحبيبوم الوجهي:

حالة مزمنة نادرة تتظاهر بحطاطات متصلبة، تفضل الأنف، مقاومة للعلاج في أغلب الأحيان. تساعد الخزعة في تأكيد التشخيص. [12]

3. اللمفوما الجلدية Lymphocytoma cutis :

مرض نادر يتظاهر بحطاطات وعقيدات على الوجه والأذن. تؤكد الخزعة تشخيصه. [12]

4. وذمة الوجه اللمفية الصلبة Solid facial lymphoedema :

تسمى أيضاً داء موربيان (Morbihan disease) وقد تؤدي لحمامى وجهية. قد يصعب تفريقها عن الوردية وبعضهم يعدّها جزءاً من الوردية. يحدث فيها خلل في تصريف اللمف من الوجه، مما يؤدي لانتفاخ الوجه والأنف أحياناً، معطيةً مظهراً يشبه فيمة الأنف. [95]

5. سرطانة قاعدية الخلايا وشائكة الخلايا والساركوما الوعائية وغيرها من السرطانات:

كلها قد تشمل الأنف ويختلط تشخيصها بالفيمة. لذلك يجب على الطبيب ألا يتردد بأخذ خزعة من الحالة غير النموذجية، والمتقدمة باستمرار، وغير المستجيبة على العلاج. [90]

4-9 التشخيص التفريقي للوردية العينية:

إن المظهر السريري للوردية العينية غير نوعي، ويجب الأخذ بعين الاعتبار الأسباب الأخرى لالتهاب الأجفان واضطرابات العين الالتهابية خصوصاً في حال غياب الإصابة الجلدية للوردية. [12]

10-التشخيص Diagnosis:

يوضع بناءً على القصة المرضية والأعراض واستبعاد الأمراض ذات الأعراض المشابهة للوردية التي ذكرت سابقاً في التشخيص التفريقي. [96]

ولا داعي للاستقصاءات عند وجود المظاهر السريرية النموذجية للوردية، إذ أنه لا يوجد اختبار مصلي أو نسيجي يؤكد بشكل حاسم تشخيص الوردية الجلدية أو العينية. [12]

11-الاختلاطات Complications:

بشكل عام، لا يعاني مرضى الوردية من الاختلاطات الفيزيولوجية على الرغم من أن دراسة حديثة اقترحت أن هؤلاء المرضى أكثر عرضة للأمراض الوعائية والقلبية بالمقارنة مع أشخاص من العمر والجنس نفسِه وغير مصابين بالوردية. [97]

كما ذكرنا سابقاً فإن الوردية على عكس العد الشائع لا تؤدي إلى التندب. [12]

تؤثر أعراض الوردية والتغير الذي تحدثه في مظهر الوجه في نوعية حياة المرضى (Quality of life "QOL")، وترتفع معدلات اضطراب المزاج لديهم خاصة عند وجود عرض التوهج و فيمة الأنف. [1,7,8]

قد تمنع الوردية العينية المرضى من ارتداء العدسات اللاصقة بسبب الجفاف ، وهنالك تقارير عن تطور نادر لتغيرات التهابية حادة واضطراب في الرؤية. [12]

قد يخفي النسيج المتليف في الفيمة سرطانة قاعدية الخلايا BCC ولا يجب التغاضي عن إمكانية حدوث تنشؤ في تقييم مريض الوردية الفيمية. [76]

هنالك تقارير عن تطور الشقيقة بشكل شائع عند مرضى الوردية. [98]

أظهرت دراسة وطنية أُجريت في الدنمارك أن خطر العته، والزهايمر على وجه الخصوص، قد ازداد لدى البالغين المصابين بالوردية وأعمارهم أكبر من 60 سنة. [99]

12- سير المرض والإنذار Disease course and prognosis:

الوردية مرض مزمن ويتظاهر سيره بنوبات من الهجوع والنكس.

تتبع الأنماط المختلفة للمرض سيراً سريرياً مختلفاً. سَتطور الوردية من النمط الأول بحال عدم العلاج احمراراً وجهيّاً مستمراً و توسع شعريات على الوجنتين مع ازدياد حساسية الجلد (الإحساس بالحرقة أو اللذع) وعدم تحمل تغيرات الحرارة أو حالة الطقس (الريح الباردة مثلاً). وسيصبح التوهج الوجهي أكثر إزعاجاً وسيتمكن بعض المرضى من تحديد محرضات التوهج لديهم. [12]

أما سير الوردية الحطاطية البثرية (النمط الثاني) فسيكون بحال عدم العلاج عبارة عن نوبات من الآفات الالتهابية (بشكل أساسي حطاطات مع بعض البثرات) وتظهر بشكل مجموعات في مركز الوجه. والحمامى المحيطة بالآفات التي تستمر بعد زوال الآفات الالتهابية، ستساهم بازدياد الحمامى الوجهية الكلية. [12]

تؤدي فيمة الأنف في حال عدم علاجها إلى تشويه الأنف لأنها لا تتراجع عفوياً، ولا يُطور كل المرضى المصابين بالفيمة نفس الدرجة من التشوه. [90]

تملك الوردية العينية سيراً مزمناً مع سورات للمرض. فجفاف العين مظهر ثابت فيها أما الآفات الالتهابية فتحدث بشكل متقطع. وبحال عدم العلاج فإن جفاف العين سيؤهب لإنتان ثانوي خاصة بالعنقوديات المذهبة. وقد تحدثت تقارير عن ندرة حدوث الاختلاطات الشديدة للوردية العينية كتليف الملتحمة والتهاب القرنية الثاقب وتوعي القرنية. [12]

13-الأمراض المرافقة للوردية Rosacea Comorbidities:

ترتبط الوردية مع العديد من الأمراض المرافقة بما فيها الأمراض القلبية الوعائية، الاكتئاب، الأمراض الهضمية، الخباثات، الأمراض العصبية، وأمراض المناعة الذاتية. [100]

بالنسبة لسرطانات الجلد، ترتبط الوردية بمعدل أعلى لحدوث السرطانة قاعدية الخلايا BCC. [76]

وقد بينت دراسة دانماركية حديثة بأن مرضى الوردية كان لديهم معدل أعلى لحدوث سرطانات الجلد غير الميلانينية، سرطان الثدي وسرطان الكبد. [101]

يلعب سوء التنظيم الوعائي العصبي والالتهاب عصبي المنشأ دوراً في الآلية الإمراضية للوردية والشقيقة والاكتئاب والقلق. [102]

بالنسبة للأمراض الهضمية يبدو أن فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة (SIBO) وجرثومة الملوية البوابية ومتلازمة الكولون المتهيج (IBS) على ارتباط مع الوردية. [103] كما تبين ارتباطها مع الأمراض الالتهابية للقناة الهضمية مثل التهاب الكولون القرحي وداء كرون والداء الزلاقي. [104,105]

وقد أظهرَتْ دراسات جينية حديثة وجود خطر مشترك بين الوردية وأمراض المناعة الذاتية، كالسكري نمط أول، والتهاب المفاصل الرثياني. [104] والمرافقات الأخرى من الأمراض الاستقلابية تتضمن ارتفاع ضغط الدم، واضطراب شحوم الدم، وأمراض الشرايين الإكليلية [97] ، وذلك ربما بسبب انخفاض الليبوبروتين مرتفع الكثافة HDL [106]، وزيادة مستويات الكاثيليسيدين [58]، أو إجهاد الشبكة البلازمية الداخلية. [107]

وهنالك دليل على وجود ترابط بين الوردية ومرض باركنسون في عدة دراسات منها ما أجري في الدانمارك عام 2016. [108]

14-العلاج Treatment:

تختلف طريقة العلاج تبعاً للنمط المسيطر لدى المريض. [30] وحُددت التوصيات العامة للعناية بالبشرة لدى جميع مرضى الوردية بالآتي، وهذه التوصيات تمثل عنصراً هامّاً من النظام العلاجي الشامل: [109,110]

1- غسيل الوجه بالماء الدافىء مع غسولات خالية من الصابون ذات PH معتدل، وتُطبَّق الغسولات بلطف برؤوس الأصابع.

2- استخدام واقي شمسي واسع الطيف، (يشمل UVA-UVB) وعامل حمايته أكبر أو يساوي 30، و يفضل استخدام الواقيات الشمسية اللاعضوية (الفيزيائية) التي تحوي أكسيد الزنك وأكسيد التيتانيوم، والتي تكون ذات تحمّل جيد من قبل المرضى.

3- استخدام المزوقات وواقيات الشمس التي تحوي السيلكون .

4- استخدام بودرة الوجه المنحلة بالماء التي تحوي صباغاً أخضر، والذي يساعد في إخفاء الحمامى.

5- استخدام المرطبات الحاوية على مغذيات للجلد مثل الغليسيرين, وكذلك على مواد كتيمة مثل الفازلين مما يساعد في ترميم الحاجز الجلدي.

6- تجنب مستحضرات التجميل الحاوية على المواد التالية: الكحول, المانيتول, الكافور, الهاماميليس, العطور, النعنع، وزيت الكينا.

7- تجنب مواد التجميل المقاومة للماء وكريمات الأساس الثقيلة التي يصعب إزالتها من دون استخدام مواد تنظيف مخرشة للبشرة، وتجنب الأدوية القابضة, التونر والمقشرات القوية.

8- تجنب إجراءات تجميلية معيّنة كالتقشير بالغليكوليك أسيد وسنفرة الجلد.

وبالنسبة للمتابعة اليومية الصحية ، يجب استخدام المواد الخاصة للبشرة الحساسة التي تعمل على الترطيب بدون أن تؤذي الطبقة الليبيدية الحامية للجلد. [111] كما يجب تجنب استخدام الستيروئيدات الموضعية على الوجه لدى مرضى الوردية إلّا في حالات خاصة. [112]

14-1 علاج الوردية الحمامية مع توسع الشعريات:

بالنسبة للحمامى المستمرة الموجودة في هذا النمط يستخدم لعلاجها مشابهات مستقبلات α الأدرينالية الموضعية التي تمت الموافقة عليها من قبل الـ FDA مثل جل البريمونيدين (1%) brimonidine gel (مشابه انتقائي لمستقبلات α_2) وكريم أوكسي ميتازولين (1% cream) oxymetazoline HCl (مشابه

انتقائي قوي لمستقبلات α_{1A} وجزئي لمستقبلات (α_2)، وهذه العلاجات فعالة في تقليل الحمامى بشكل مؤقت لذلك يجب تكرارها للحفاظ على التأثير الفعال. [113,114] وأبدت الدراسات تحسناً بارزاً في الحمامى بعد استخدام جل البريمونيدين 0.5%، بدأ بعد 30 دقيقة من الاستخدام واستمر لمدة 9-12 ساعة. [115]

ويمكن استخدام حاصرات بيتا الجهازية مثل كارفيدلول carvedilol الذي أبدى تحسناً سريعاً في الحمامى المستمرة والتوهج عند استخدامه لمدة ستة أشهر. [116]

للكارفيدلول دور موسع وعائي عن طريق حصر مستقبلات α1 بشكل أساسي وهذا ما يميزه عن حاصرات بيتا الأخرى، وله دور مضاد للأكسدة وتأثيرات مضادة للالتهاب، ويعدّ جيد التحمل إذ أن حدوث انخفاض الضغط عند استخدامه نادراً جداً. [117,118]

ويمكن استخدام الكلونيدين Clonidine (مشابه مستقبلات α_2) بشكل فموي لعلاج التوهج في الوردية، وكذلك للوقاية من الشقيقة التي قد تترافق مع الوردية. [119]

قد ينقص كل من المترونيدازول الموضعي والأزيليك أسيد من الحمامى لكنّ استخدامهما في هذا النمط محدودٌ نظراً لتأثيراتهما التخريشية . [70]

تعد المعالجة بالليزر الخط الثاني في علاج النمط الأول من الوردية. وتتضمن الليزر الوعائي PDL والضوء النبضي المكثّف IPL والليزرات التي تعطي الضوء الأخضر: كالانديا غ (Nd:YAG) بطول موجة (532nm)، وليزر بخار النحاس (Copper vapor laser) عند طول موجة (511nm). وتساعد هذه المعالجة في إنقاص الحمامى وتوسع الشعريات. وقد يستمر هذا التحسن لسنوات مع إمكانية النكس. [12]

ويمكن علاج توسع الشعريات بحقن المواد المصلبة بتركيز 0.5% لـ 1%، بشكل مشابه لتصليب الأوعية في الساقين، مع الأخذ بعين الاعتبار مضادات استطباب استخدامها، وحصر تطبيقها فقط من قبل الأخصائيين. [69]

بعد سنوات عديدة من استخدام الذيفان الوشيقي (botulinum toxin) في المجال التجميلي وقبوله لدى العامة، ذكرت عدة دراسات فائدته في تحسين الحمامى والتوهج لدى مرضى الوردية، حيث يتم حقنه ضمن

الأدمة ويوزع على مساحة الحمامى ويبدو أنه فعال وآمن للحالات المستعصية، خاصة بعد فشل العلاجات الأخرى. ويفضل استخدام النمط A منه بسبب تأثيراته الجانبية المحتملة لدى المرضى.[120]

وبذلك يكون الخط الثالث في العلاج هو حقن الذيفان الوشيقي بالإضافة لقطع الودي. لكن التفكير في القطع الودي الانتقائي يجب أن يكون للحالات المستعصية المسببة للعجز فقط ، بسبب تأثيراته الجانبية الخطيرة. [12]

14-2 علاج الوردية الحطاطية البثرية:

بشكل عام، يُعالج هذا النمط بالصادات الموضعية و/أو الصادات الجهازية. وعلى الرغم من أن العديد من هذه الأدوية يستخدم لعلاج العد الشائع، إلا أن مدة العلاج في الوردية أقصر (من 4 إلى 8 أسابيع) أما في العد فهي من 4 إلى 8 أشهر. [70]

وأحياناً يكشف العلاج الناجح للحطاطات والبثرات عن خلفية من التوسع الشعري، وتتم الصيانة بعد غياب الآفات الالتهابية بالصاد الموضعي لمنع النكس. [70] وتتطلب الدرجات الشديدة (2 و3) أشواطاً إضافية من الصادات الجهازية لكن مع تكرارها نقلّل من مدة العلاج. [70]

الخط الأول في العلاج:

-المترونيدازول Metronidazole (0.75% جل أو كريم) و 1% (كريم): موافق عليه من قبل الـ FDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية. يمكن تطبيقه مرة أو مرتين يومياً كعلاج بدئي على الآفات الالتهابية وكعلاج صيانة للمحافظة على النتيجة. [72]

-الأزيليك أسيد Azeleic acid (15% جل): موافق عليه من قبل الـ FDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية . يطبق مرتين يومياً، ويعدّ أكثر فعالية من المترونيدازول الموضعي لكن مع تأثيرات جانبية أشد بخاصة تهيج الجلد. ويعدّ كريم الأزيليك أسيد بتركيز 20% بديلاً علاجياً لكنه غير حاصل على موافقة الـFDA. [72]

-إيفرمكتين Ivermectin (1% كريم): موافق عليه من قبل الـ FDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية. تم تطويره من المركب المضاد للطفيليات avermectin، وله دور مضاد للالتهاب ومضاد لسوس

الدويدية ، ولقد أثبت فعاليته بتقليل عدد الآفات الالتهابية بالمقارنة مع الدواء الغفل، عبر تطبيقه مرة يومياً لمدة 12 اسبوعاً .[53] وبدراسة حديثة ظهرت فعالية مشاركته مع الدوكسيسكلين 40 ملغ التي أعطت نتائج ذات فعّالية أكبر وكانت أسرع ظهوراً من نتائج استخدام الإيفرمكتين بشكل معزول. [121]

–صوديوم سلفاسيتاميد 10% sodium sulfacetamide مع الكبريت 5% sulphur (كريم أو لوشن) أو بدونه: موافق عليه من قبل الـ FDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية، ويطبق مرة أو مرتين يومياً، ويستخدم لعلاج الوردية الحطاطية البثرية منذ فترة طويلة، لكنه غير مستخدم بشكل شائع نظراً لفعله التخريشي ولسوء رائحة الكبريت. [122]

في عام 2020 حصل المينوسيكلين الموضعي (minocycline foam 1.5%) على موافقة الـFDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة. [25]

وتستخدم علاجات موضعية أخرى من دون تصريح (Off-label) مثل الإريترومايسين (2% محلول مرتين يومياً)، والكليندامايسين (1% لوشن) ، وبنزويل بيروكسيد5% مع الكليندامايسين، والريتينوئيد الموضعي (تريتينوئين كريم 0.025% أو كريم 0.05% أو جل 0.01%)، وجل الدابسون 7.5% ، والبيرميثرين 5% الذي قد يمكن مشاركته مع الصادات الجهازية بعد تأكيد الدراسات في المستقبل. [72]

إضافة إلى مثبطات الكالسينورين الموضعية وهي بيمكروليموس Pimecrolimus (1% كريم) وتاكروليموس tacrolimus (0.03% و 0.1% مرهم) وقد أشارت بعض الدراسات إلى تحسن الحمامى عند استخدامها، وبعضها الآخر إلى تفاقمها لذلك يحتاج تقييمها إلى دراسات إضافية. [123]

تمت دراسة نبات الأكاسيا أمارا Quassia amara (جل 4%) بعد تطبيقه لمدة 6 أسابيع وتبين أنه يقلل من عدد الآفات الالتهابية نظراً لخواصه المضادة للالتهاب والمضادة للطفيليات.[124] ولقد أُجريت في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق دراسة على فعالية كريم الأكاسيا أمارا 4% على مرضى الوردية الحطاطية البثرية وتمت مقارنته بهلام المترونيدازول 0,75%. وكانت نتيجة البحث أنّ نبات الأكاسيا أمارا دواء

فعّال وآمن ومكافئ للمترونيدازول في علاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة للمتوسطة إذ أظهر تحسناً في كل من مشعرات الحطاطات والبثرات والحمامى، دون أي فعالية على توسع الشعريات. [125]

ومن خلال دراسة تركيبة الهيالورونيك أسيد منخفض الوزن الجزيئي مع ملح صوديوم ككريم 0.2% _بتطبيقها مرتين يومياً لمدة شهرين على آفات الوردية الحطاطية البثرية _أظهرت فعاليتها في إنقاص الحطاطات والحمامى والحرقة والجفاف. مما يدل على الدور المهم للحاجز الجلدي المتين في آلية الوردية وعلاجها. [126]

يمكن استخدام مشابهات مستقبلات α الموضعية المذكورة سابقاً كالبريمونيدين والأوكسي ميتازولين في علاج الحمامى المحيطة بالآفات الالتهابية، لكنها لا تملك أي تأثير على الحطاطات أو البثرات. [12]

الخط الثاني:

الصادات الجهازية، وتعطى بنفس جرعة علاج العد الشائع، لكن لمدة أقصر (أي لبضعة أسابيع عوضاً عن عدة أشهر)، ويمكن أن تعطى وحيدة أو بالمشاركة مع أحد الأدوية الموضعية المذكورة سابقاً. [127]

- الدوكسيسكلين Doxycycline: الوحيد من الأدوية الفموية الحاصل على موافقة الـFDA، يعطى بجرعة 40 ملغ يومياً لمدة 4–8 أسابيع وتعادل هذه الجرعة بالفعالية جرعة 100 ملغ باليوم لكن مع تأثيرات جانبية أقل، والتأثير الجانبي الأهم له هو الحساسية الضيائية التي تستدعي تجنب الشمس واستخدام واقٍ شمسي خاصة خلال الصيف. [128] يلعب الدوسيكيلين دوراً مضاداً للالتهاب عبر تثبيط الأنزيمات الحالة للمطرقmatrix metalloproteinases وإنقاص عدد protease kallikrein 5 ونشاطه، مما يؤدي لإنقاص إنتاج cathelicidin LL-37 الأساسي في إمراضية الوردية. [129]
- المينوسيكلين Minocycline: بجرعة 50-100 ملغ مرتين يومياً أو بجرعة 1ملغ/كغ لمدة 4–8 أسابيع، أكثر فعالية، وأكثر ألفة للشحم من باقي التتراسكلينات، لكن تأثيراته المتضمنة زيادة خطر التصبغ والأذية الكبدية والمتلازمة الشبيهة بالذئبة، تحدّ من استخدامه على المدى الطويل. [130]

وقد بينت إحدى الدراسات على العلاج التشاركي بين الدوكسيسيكلين أو المينوسيكلين مع المترونيدازول الموضعي أو الأزيليك أسيد تحسناً بصورة أفضل في الآفات الالتهابية عند المشاركة .[131]

- التتراسكلين: بجرعة 250-500 ملغ مرتين يومياً لمدة 4–8 أسابيع. [72]
- عند عدم تحمل المرضى للتتراسكلينات بسبب الحساسية الضيائية أو التأثيرات الهضمية (مثل التهاب المريء) يعطى الأزيترومايسين Azithromycin كخيار بديل بجرعة 250-500 ملغ ثلاث مرات أسبوعياً (أو بجرعة 5 ملغ/كغ) لمدة 4–8 أسابيع. [132]
- الإريترومايسين Erythromycin : بجرعة 250-500 ملغ مرة أو مرتين يومياً لمدة 4–8 أسابيع. [72]

الخط الثالث:

- المترونيدازول Metronidazole: بجرعة 200 ملغ مرة أو مرتين يومياً وقد أظهرت دراسة قديمة فعاليته على الحطاطات والبثرات، إلا أن تأثيراته الجانبية من اعتلال الأعصاب والاختلاجات والتأثير المشابه لدواء disulfiram (المستخدم لعلاج الإدمان الكحولي) قد حدثْ من استخدامه ومن الأبحاث عنه. [133]
- الإيزوتريتينوئين Isotretinoin: بجرعة صغيرة 0.3 ملغ/ كغ بديل علاجي عند التعنيد على العلاجات الجهازية الأخرى، ويعطى لمدة أقلها ثلاثة أشهر، وهو لا ينقص من حجم الغدد الزهمية فحسب إنما يملك خواصاً مضادة للالتهاب، ومعدلة للمناعة ومضادة للتنشؤات أيضاً. [134]
- للزنك الفموي تأثير مضاد للالتهاب ومضاد للأكسدة، لكنّ فعاليته على الوردية الحطاطية البثرية لا تزال مثار جدل، إذ أشادت بعض الدراسات بفائدته [135]، في حين لم تذكر دراسة _أجريت عام 2012_ أيّ تأثير له على الوردية. [136]
- الهيدروكسي كلوروكين Hydroxychloroquine : أظهرت دراسة حديثة أن الهيدروكسي كلوروكين يثبّط العوامل ما قبل الالتهابية وأنزيمات الخلايا البدينة. [137] ولقد أجرت دراسة متعددة المراكز عام 2021 مقارنة بين الدوكسيسكلين 100 ملغ مرة يومياً والهيدروكسي كلوروكين 200 ملغ مرتين يومياً لمدة شهرين في التأثير على الوردية، فكانا متشابهين في الفعالية بالنسبة لتحسن الحمامى والحطاطات الالتهابية [138]

- Secukinumab (الصنف التجاري Cosentyx): ضد بشري وحيد النسيلة، يستخدم لعلاج الصداف، يرتبط بـIL-17A المتورط في إمراضية الوردية. تمت دراسته على الوردية الحطاطية البثرية عام 2019 بجرعة 300 ملغ أسبوعياً لمدة 5 أسابيع، ثم شهرياً لمدة شهرين، وقد أعطى فعالية في إنقاص الحطاطات وتحسين نوعية الحياة لكنه يحتاج لمزيد من الدراسات مع أحجام أكبر للعينة. [139]
- الريفاكسيمين Rifaximin: صاد حيوي فعال ضد الجراثيم الهضمية ويعطى بحالات إسهال المسافرين. يوجد ترابط بين الوردية والاضطرابات الهضمية خاصة SIBO (فرط النمو الجرثومي المعوي) إذ شُخص عند 51% من مرضى الوردية مقارنة بـ23% بين العامة. [140] وبدراسته بجرعة 400 ملغ/3 مرات يومياً لمدة 10 أيام أحدث تحسناً بالمظاهر السريرية للوردية عند معظم المرضى. [141]

الهدف من المعالجة الفموية هو تحسين الوردية للوصول لمرحلة يمكن السيطرة عليها فيما بعد بالمعالجة الموضعية التي تفيد بالصيانة وبتجنب النكس.[142] وقد تم علاج الحطاطات والبثرات بنجاح عبر الليزر والمعالجة الديناميكية الضوئية (Photodynamic therapy) مع الحاجة للمزيد من الدراسات الإيضاحية. [143]

جدول 1: الليزر والضوء في علاج الوردية: [143]

نوع الليزر أو الضوء	العرض الذي يعالجه	التقييم أو التأثيرات الجانبية
الليزر الوعائي PDL	الحمامى، توسع الشعريات	• أكثر فائدة من IPL: كونه أكثر انتقائية في التداخل على الأوعية • أكثر فعالية من ليزر Nd:YAG • يحدث الفرفرية مع نمط النبضة القصيرة ويمكن تجنبها بطول نبضة أطول 40–50 ms (ميلي ثانية) • التأثيرات الجانبية: نقص أو فرط تصبغ
ليزر PTP (Potassium–Titanyl–Phosphate)	توسع الشعريات، الحمامى	• جيد التحمل والشفاء سريع بعد الجلسة • خطر ضئيل للتندب • يعالج توسع الشعريات بشكل أفضل من الحمامى • يتمتع بفعالية وأمان جيدَين
ليزر انديغ Nd:YAG	الحمامى، توسع الشعريات	• إحساس بألم خفيف • أقل إيلاماً من ليزر PDL • خطر حدوث ندب ضمورية • يمكن مشاركته مع ليزر PDL في الحالات المقاومة على العلاج
الضوء النبضي المكثّف IPL (Intense Pulsed Light)	الحمامى، توسع الشعريات، الحطاطات، والبثرات	• يتمتع بفعالية وأمان جيدَين • إجراء موفّر للوقت

14-3 علاج الفيمة:

تعد فيمة الأنف الشكل السريري الأكثر قابلية للعلاج من أشكال الوردية الفيمية. يستجيب المرض الخفيف على جرعات منخفضة من الإيزوترتينوئين، أما الدرجات الأشد من الفيمة فتحتاج للوسائل الفيزيائية كليزر CO_2 والتخثير الكهربائي والكشط الجراحي. [72]

يتم استخدام الإيزوترتينوئين بجرعة منخفضة (10-20) ملغ يومياً ولمدة 2-6 أشهر في فيمة الأنف لكن التأثير قد لا يكون لفترات طويلة ، وقد يزيد تضخم الأنف عند إيقاف العلاج. [134]

للكشط الجراحي خطورة للنزف. التخثير الكهربائي إجراءٌ سريع له خطر أذية للغضاريف وتندب ضموري، أما باستخدام ليزر CO2 فخطر النزف قليل. [143] وبالتقييم طويل الأمد للمرضى المعالجين بليزر CO2 تبين حدوث تحسن مستمر ودرجة عالية من الرضى لدى أغلب المرضى. [144]

14-4 علاج الوردية العينية:

الخط الأول: تساعد إجراءات العناية بنظافة الأجفان بحالات التهاب الأجفان والقشور المتشكلة، ويتم ذلك عبر حل عدة قطرات من شامبو أطفال بماء فاتر وفرك الأجفان به عبر حامل قطني، بالإضافة للكمادات الدافئة وقطرات الدمع الاصطناعي. [12]

الخط الثاني: جل مترونيدازول موضعي يطبّق على حواف الأجفان والعيون مغلقة، مرهم صوديوم سلفاسيتاميد Sodium sulfacetamide العيني [12]، سيكلوسبورين موضعي ciclosporin %0.5 emulsion. [72]

ويطبق مرهم فوسيديك أسيد أو إريترومايسبن مرتين يومياً عند الشك بوجود إنتان ثانوي، يكون عادة بجراثيم المكورات العنقودية. ويعد استخدام الستيروئيدات الموضعية لالتهاب الأجفان موضع جدل والأفضل تجنبها.[12]

الخط الثالث: أدوية التتراسكلينات الجهازية بنفس الجرعة والمدة اللازمتين لعلاج الوردية الحطاطية البثرية. الإريترومايسبن الجهازي هو خيار الأطفال والحوامل. ويجب التحويل إلى أخصائي عينية في حال

الشكاية من رهاب الضوء أو ألم بالعينين وعند عدم تحقيق الشفاء. [12]

15-الاضطرابات المتعلقة بالوردية: Rosacea-related Disorders

15-1- الوردية المحرضة بالستيروئيدات: Steroid-induced Rosacea:

يؤدي استخدام ستيروئيد موضعي قوي على الوجه _غالباً_ إلى طفح حطاطي بثري مع حمامى بصورة مشابهة للوردية. [145] المرضى من جميع الأعمار ومن كلا الجنسين معرضون لهذه الحالة، لكنها أكثر شيوعاً لدى النساء من الرجال. وتحدث بتواتر أكبر في المناطق التي تكون فيها الستيروئيدات المفلورة متاحة ورخيصة الثمن. [146]

الآلية الإمراضية: الآلية الدقيقة التي يمكن أن تؤدي من خلالها الستيروئيدات الموضعية إلى طفح شبيه بالوردية غير مفهومة بشكل جيد، ولكن تعديلات في البيئة الميكروبية للجلد وتأثيرها في المناعة الفطرية الجلدية من المرجح أن تكون هي السبب. [147]

المظاهر السريرية: يعاني المرضى من حساسية ملحوظة بالجلد لأدنى المخرشات، مع حس حرق وحكة واحمرار شديد هذه هي الشكاوي الرئيسية. والآفات البدئية عبارة عن حطاطات صغيرة زهرية أو حمراء اللون، بثرات، و/أو حطاطات حويصلية، مع توهج محيطي حول الآفات، ويحدث تبدلات ضمورية وتوسع شعريات في بعض الأحيان. [12]

قد يؤدي حتّى تطبيق هيدروكورتيزون 1% موضعي أحياناً إلى طفح شبيه بالوردية عند الأطفال. [148] كما أن استخدام الستيروئيدات الاستنشاقية عبر الأنف سبب للوردية الستيروئيدية. [149] وتطبيق مرهم التاكروليموس الموضعي 0.1% يؤدي لطفح شبيه بالوردية. [150]

العلاج: [12]

الخطوة الأولى والأهم هي سحب المسبب أي الستيروئيد الموضعي. ولابد من تنبيه المرضى بتوقع حدوث توهج في هذه المرحلة، ومن أجل تقليل شدة هذا التوهج يُسمح باستخدام ستيروئيد أقل قوة. وقد يساعد

استخدام الصادات الحيوية الموضعية والجهازية كما هو مستخدم في الوردية مجهولة السبب في تخفيف التوهج عند سحب الستيروئيد.

قد تستغرق الوردية المحرضة بالستيروئيد عدة أسابيع أو أشهر للهدأة وتحقيق الشفاء، الذي يستمر فقط مع التجنب الكامل للستيروئيدات الموضعية.

شكل 19: وردية محرضة بالستيروئيدات: درجة خفيفة عند انثى بالغة مع حطاطات حمامية مبعثرة وبثرات على مركز الوجه.[72]

15-2- الوردية المكبية والوردية الخاطفة: Rosacea Conglobata and Rosacea Fulminans

تعدّ الوردية المكبية (Rosacea conglobata) حالة نادرة للطفح الشبيه بالوردية، تبدأ بشكل تدريجي، تصيب النساء عادةً، وتتميز بظهور حمامى وجهية واضحة مع خراجات عقيدية ولويحات نزفية قد تؤدي لتشكل ندبات. وبعكس العدّ المكبب لا يوجد في آفاتها زؤانات ولا تصيب الجذع. [151]

أما الوردية الخاطفة (Rosacea fulminans): فهي اندفاع أشد التهاباً من الوردية المكبية وسميت سابقاً بتقيح جلد الوجه. [12] تصيب كلا الجنسين لكنها تفضّل عادة النساء الشابات، ذوات البشرة الدهنية أثناء أو الحمل أو بعده مباشرةً. [152]

قد تظهر عند مرضى عانوا مسبقاً من الوردية أو بشكل جديد (أي دون قصة سابقة لوردية)، تتميز بتطور مفاجئ للويحات التهابية نزفية محاطة بالبثرات ومن الممكن أن تختلط بوردية عينية حادة مع التهاب ملتحمة والتهاب قرنية شديد. [153]

علاج الوردية الخاطفة:

في عام 2001 وصف Strauss طريقة علاج بشوط من البريدنيزون الفموي بجرعة 40–60 ملغ يومياً وتتبع بعد أسبوعين بجرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين مع تخفيض تدريجي للستيروئيد والاستمرار على الإيزوتريتينوئين للوصول به للجرعة التراكمية 150 ملغ/كغ. [154]

تستخدم الصادات الفموية بالمشاركة مع الإيزوتريتينوئين والستيروئيدات الجهازية لكنها تفشل بإعطاء أي تحسن عند استخدامها كعلاج وحيد. من هذه الصادات تستخدم التتراسكلينات Tetracyclines ، وذكرت بعض التقارير عن فعالية الدابسون الفموي وحدَه أو بالمشاركة مع التتراسكلينات. وللمريضات الحوامل المصابات بالوردية الخاطفة يستخدم الإريترومايسين الفموي مع الستيروئيدات حيث أن الإيزوتريتينوئين والتتراسكلينات والدابسون كلها ممنوعة الاستخدام أثناء الحمل. [155]

شكل 20: وردية مكبية: يمكن أن تشبه العد المكبب لكنها تتظاهر لدى أفراد أكبر سناً.[69]

شكل 21: وردية خاطفة : يظهر الالتهاب الشديد والبثرات لدى امرأة شابة. [12]

شكل 22: وردية خاطفة عند شابة تتظاهر بحطاطات وبثرات التهابية وعقيدات مشكلة لويحات وذمية. [155]

15-3- وذمة الوجه اللمفية الصلبة Solid facial lymphedema:

تسمى أيضاً داء موربيان Morbihan disease.

قد يحدث درجة متغيرة من الوذمة عند بعض مرضى الوردية، ومن الممكن أن تصاحب التظاهرات السريرية أو تليها، خاصة الحالات الشديدة من الوردية الحطاطية البثرية.

قد يتظاهر المرضى بشكل نادر بوذمة قاسية ملحوظة جداً وغير انطباعية في أعلى الوجه، وتترافق مع حمامى. وبالتالي عند حدوث مثل هذه الوذمة بدون قصة سابقة لوردية، يجب أن تسمى بالوذمة الوجهية الصلبة وآخرون يسمونها بداء موربيان. [95]

لا تزال العوامل المسببة لهذا المرض غير مفهومة، يُفترض أنّ أحدها تصريف لمفاوي غير كافٍ. وبالتشريح المرضي تظهر وذمة أدمية، تليف حول الجريبات، رشاحة حول الأوعية وحول الجريبات مكونة من الخلايا اللمفاوية والخلايا البدينة. [156]

وأُفترض أنّ الأفعال الالتهابية المتكررة أدّت إلى تدمير بنية الأوعية اللمفاوية المصرّفة، وتشكل حبيبومات بشرانية بجانبها. [157] ويدعم تلك الفرضية تقرير حديث بيّن حدوث استجابة سريعة على الستيروئيدات الجهازية. [158]

التظاهرات السريرية:

حمامى ثابتة مع وذمة قاسية غير انطباعية، تشمل الثلثين العلويين من الوجه وبخاصة الأجفان، الخدين، الأنف والمقطب. ولا بد من استبعاد الأسباب الأخرى لوذمة الوجه من أجل تأكيد التشخيص وأهم هذه الأسباب التهاب الجلد والعضلات، التهاب الجلد الضيائي المزمن، والتهاب الجلد التماسي الأرجي المزمن. [156]

العلاج: علاجها صعب. قد تفيد مضادات الهيستامين عند بعض المرضى، لكنّ أفضل النتائج كانت بإعطاء الإيزوتريتينوئين لمدة طويلة، إذ كشف أحد التقارير أثناء علاج خمسة مرضى بجرعة 40–80 ملغ من الإيزوتريتينوئين لمدة سنتين أنه لم يتم لمس التحسن الجوهري إلا بعد 6 أشهر من بداية العلاج. [156] وذُكر في علاجها أيضاً التاليدوميد (Thalidomide). [95]

شكل 23: وذمة وجه لمفية صلبة: تتظاهر بتورم قاس للقسم العلوي من الوجه.
ونلاحظ التجاعيد تحت العينين التي تشير لوجود وذمة. [12]

15-4- التهاب الجلد حول الفوهات Periorificial dermatitis:

يغطي هذا المرض مصطلحين هما التهاب الجلد حول الفم، والتهاب الجلد حول العين، يتصفان بالالتهاب الجلدي المكون من حمامى مع حطاطات وبثرات، ويرتبط بقوة بالاستخدام المطول للستيروئيدات الموضعية القوية. [159] و يظهر بشكل مشابه للوردية المحرضة بالستيروئيدات لكنّ توزعه السريري مختلف.

الآلية الإمراضية: كما هو الحال في الوردية المحرضة بالستيروئيدات يرجح أن هناك علاقة مهمة لاضطراب البيئة الميكروبية على سطح الجلد. [160] وقد ظهر ارتباط مع الأكزيما التأتبية، ومع استخدام المنتجات المهيجة للجلد، حيث أُفترِض وجود ضعف في الحاجز الجلدي كعامل إمراضي إضافي. [161]

بالتشريح المرضي نجد: التهاب جلدي تسفنجي خفيف مع التهاب حول الجريبات وبثرات، الحبيبومات وسوس الدويدية غير موجودة عادة. [162]

التظاهرات السريرية:

لطخات حمامية مع حطاطات وبثرات صغيرة وحيدة الشكل أسفل الوجه وعلى الذقن، تترك عادة حواف صغيرة غير متأثرة حول الفم. [93] وكلّما زادت قوة الستيروئيد المطبق كلما ازدادت احتمالية الإصابة، وقد سجلت حالات من التهاب الجلد حول الفوهات مع استخدام الهيدروكورتيزون. [94] كما أن الأشكال الاستنشاقية من الستيروئيدات وبخاخات الربو متورطة في هذا المرض. [163]

التدبير: العامل الأهم هو إيقاف تطبيق الستيروئيدات الموضعية. وكما في بقية الاضطرابات المحدثة بالستيروئيدات، فإنه لا بد من استخدام ستيروئيد موضعي أقل قوة لتخفيف التوهج عند إيقاف المستحضر الستيروئيدي الأقوى. [12]

شوط من التتراسكلين الفموي (أو الدوكسيسيكلين أو الأزيتروميسين)، الإريثروميسين الموضعي أو الميترونيدازول الموضعي لمدة 4 أسابيع تستخدم بشكل شائع، وعادة العلاج فعال. [160] وفي حال عدم المعالجة مع استمرار استخدام الستيروئيدات الموضعية فقد يستمر التهاب الجلد حول الفم لسنوات. [164]

شكل 24: التهاب جلد حول الفوهات. نلاحظ حطاطات زهرية ولويحات رقيقة وبثرات بحجم الدبوس حول الأنف والفم. وعلى عكس الوردية الحطاطية البثرية الحطاطات هنا في مرحلة التطور نفسها. [72]

شكل 25: التهاب جلد حول الفم. [12]

الفصل الثاني: البيرميثرين والمترونيدازول

1- البيرميثرين:

مادة مبيدة للحشرات من عائلة البيريثروئيد (pyrethroid) فهو بيريثروئيد صنعي (مشتق من pyrethrin) أقل امتصاصاً جهازياً من المشتق الأساسي لكنه أكثر فعالية. [165]

أقل تسبباً للحساسية من البيرثيرينات الطبيعية، ولا يسبب فعلاً تحسسياً عند المرضى الذين يتحسسون على النباتات. [166]

1-1- آلية العمل:

يعمل كذيفان عصبي، حيث يحصر استقطاب قنوات الصوديوم في الخلية العصبية للطفيلي فيؤدي إلى شلل تنفسي ومن ثم موته. [14]

1-2- الاستطبابات:

- البيرميثرين 1%(غسول أو كريم) هو الخيار العلاجي لقمل الرأس بسبب فعاليته الجيدة وعدم سميته. [166]
- يعدّ كريم البيرميثرين 5% الدواء الموضعي الأكثر فعالية في علاج الجرب. [167]
- الوردية الحطاطية البثرية. [72]

1-3- حركية الدواء:

فعال، جيد التحمل، آمن للأطفال بأقل التأثيرات الجانبية، وأقل من 2% من الكمية المطبقة تمتص عبر الجلد ويتم استقلابها عبر أنزيمات استيرات الجلد Esters ليتم إفرازها مجدداً إلى الجلد عبر العرق والزهم وأيضاً يفرز في البول. [168,169]

1-4- الأشكال الصيدلانية:

كريم 5%، لوشن 1%، بخاخ 0, 25% و 0,5%، سائل. [170]

1-5- تعليمات الجرعة: [170]

للاستخدام الخارجي فقط، مع تجنب التطبيق قرب الأنف أو الفم أو العين، بالإضافة إلى أنه لا يطبَّق

على الجروح المفتوحة.

يوضع الكريم 5% على الجسم في الجرب ثم يغسل بعد 8-14 ساعة. عند البالغين يطبق من الرقبة لأخمص القدمين، أما عند الأطفال فيوضع من الفروة وخط الشعر مروراً بالوجه حتى أخمص القدمين. وقد تستمر الحكة خلال الأيام الـ 14 التالية لكن رؤية السوس دليل فشل العلاج ومؤشر لضرورة التطبيق مرة ثانية.

في القمل: يوضع السائل أو اللوشن لمدة 10 دقائق ثم يُغسل ، ويعاد بعد سبعة أيام.

لا يجب استخدامه عند الأطفال بأعمار أقل من شهرين.

1-6- التأثيرات الجانبية:

الأكثر شيوعاً: حكة موضعية 7%، والأقل شيوعاً: حرقة، خدر، طفح، احمرار، تورم، إحساس بوخز خفيف في الفروة. وذكرت تقارير عن حدوث صداع ودوخة

التأثيرات الهضمية تتضمن: إسهال، ألم بطني، غثيان و/أو إقياء.

نادراً ما يحدث تفاعل أرجي شديد يتظاهر بانتبارات و صعوبة تنفس وتورم الوجه والشفتين واللسان أو الحنجرة وهنا لا بد من طلب الإسعاف. [170]

1-7- الحمل والإرضاع:

التصنيف الحملي: B حسب الـFDA ، ولا معلومات عن احتمال إفرازه في حليب الإرضاع. [170]

1-8- تاريخ البيرميثرين في الوردية:

في عام 1989 أظهر Dominey ورفاقه في دراسة على 5 مرضى لديهم نخالية جريبية تحسناً بعد علاجهم بتريتينوئين موضعي و1% γ-benzene hexachloride ، وتحسناً لدى مريض واحد _لم يستجب للعلاجات السابقة_ إنما استجاب على الإيزوتريتينوئين الفموي (0,5mg/kg) يومياً لمدة 14 اسبوعاً الذي تبعه تطبيق كريم البيرميثرين 1% يومياً لمدة اسبوع. [171]

في عام 1990 بيّن Sahn و Sheridan تحسناً في التهاب الأجربة بالدويدية أو ما يسمى داء الدوياديات (Demodicidosis) عند طفل لديه لمفوما أرومية حادة بعد استخدام كريم البيرميثرين 5%.[172]

تحرّى Seys و Forton عام 1993 عن كثافة سوس الدويدية الجريبية لدى 49 مريض وردية وقاموا بإجراء SSSB (خزعة سطح الجلد القياسية غير الغازية) فوجدوا أن كثافة السوس أعلى لدى مرضى الوردية الحطاطية البثرية من الشواهد. فاقترحوا أن السوس له دور في تشكيل الحطاطات والبثرات، وأن التغيرات الوعائية تمهّد لمركب حطاطي بثري من خلال زيادة عدد السوس و /أو السماح للسوس باختراق الأدمة. [46]

بدراسة Forton عام 1998 على 34 مريضاً عن تأثير الأفعال القاتلة للطفيليات للمترونيدازول 2% والبيرميثرين 1% والكبريت 10% والكروتاميتون 10% وغيرها على الوردية الحطاطية البثرية والوردية الحمامية. كان تطبيق كريم البيرميثرين 1% على الوجه لمدة 10 دقائق كل يومين لمدة 45 يوم فعال بتقليل عدد سوس الدويدية لكن بدون فارق مهم إحصائياً، لذلك اقترح إجراء دراسات على البيرميثرين بتركيز 5%. [173]

في تركيا عام 2002 أجرى Koçaka ورفاقه دراسة مقارنة كريم البيرميثرين 5% مع هلام المترونيدازول0,75% مع دواء غفل على 63 مريضاً شُخصوا بالوردية الحطاطية البثرية المتوسطة والشديدة وطبّقت كل مجموعة الدواء مرتين يومياً لمدة شهرين. فكان لكريم البيرميثرين 5% تأثير أعلى على إنقاص كثافة سوس الدويدية (Demodex density) من هلام المترونيدازول. وكانت فعاليته على الحمامى والحطاطات أكثر من الغفل لكن بفعالية هلام المترونيدازول نفسها. في حين لم يؤثر البيرميثرين في توسع الشعريات أو في البثرات.[19]

في دراسة Allen عام 2007 تحسنت الوردية الحطاطية البثرية لدى رجل عمره 68 سنة غير مثبط المناعة عند استخدام البيرميثرين 5% بمشاركة الإيفرمكتين الفموي وذلك بعد أن كانت معنّدة على معظم علاجات الوردية. [174]

2-المترونيدازول:

مركب صنعي فعال ضد الأوالي والجراثيم اللاهوائية. [175]

2-1- آلية العمل:

من خلال عدة دراسات في الزجاج تبين أن المترونيدازول يعمل كمضاد للالتهاب عبر تثبيط آليات الالتهاب خاصة بتثبيط جذب العدلات. كما أنه يعطل الجذور الأوكسيجينية الحرة reactive oxygen species (ROS) وتتعزز قدرته التثبيطية من خلال حمض البالميتوليك palmitoleic acid (أحد الحموض الدسمة الحرة الموجودة في جسم الإنسان). وله خواص معدلة للمناعة قد تزيد من فعاليته. [176]

2-2- الاستطباب:

الوردية نمط أول و نمط ثانٍ. [72]

إزالة الروائح الكريهة من قرحات الجلد في الأورام الخبيثة المُتفاطرة. [177]

انتانات المهبل بالجراثيم اللاهوائية. [178]

2-3- حركية الدواء:

الامتصاص الجهازي بعد التطبيق الموضعي للدواء يعدّ مهملاً وغير قابل للكشف. [176] وكان الامتصاص عبر الجلد أفضل في تركيبة الدواء ككريم أو جل بتركيز 0.75% منه في الكريم 1%. .[179]

التوزع والطرح: لا معلومات عن التوزع بعد التطبيق الموضعي للدواء لكون امتصاصه الجهازي ضئيلاً جداً. أما المترونيدازول الفموي فيرتبط ببروتينات البلازما بنسبة أقل من 20%، كما إنه يعبر المشيمة [176]

ويفرز في حليب الإرضاع. [180]

المستقلب الأساسي للمترونيدازول هو hydroxymetronidazole، ويستقلب عبر الكبد ويفرز في البول. أما عبر الجلد فيمتص غالباً كما هو دون تغيير. [181]

2-4- الأشكال الصيدلانية والجرعة:

يتوفر بتركيز 0.75% بأشكال كريم، هلام أو جل، وغسول وبتركيز 1% ككريم. ويوصى بتطبيقه على المنطقة المصابة بطبقة رقيقة بشرط أن يكون الجلد نظيفاً وعدد مرات التطبيق هي مرتان يومياً لتركيز 0.75%، ومرة يومياً لتركيز 1%. وكل مستحضرات الدواء معدة للتطبيق الخارجي فقط مع تجنب ملامسته للعين. [176]

2-5- التأثيرات الجانبية: [178]

الشائعة: بنسبة 10% وأكثر: جفاف الجلد (حتى 28.5%)، التوسف (حتى 24.6%)، حكة (15.8%)، حس حرقة أو وخز (11%).

الأقل شيوعاً (أقل من 10%): تفاقم العد أو الوردية ، احمرار، تهيج الجلد، شرى.

التأثيرات الجانبية الهضمية: الشائعة: ألم بطني، إسهال، غثيان وإقياء، طعم غير محبذ باللسان. والأقل شيوعاً: إمساك ، جفاف فم.

التأثيرات الجانبية التنفسية: الشائعة: الإنفلونزا . والأقل شيوعاً: التهاب بلعوم، التهاب جيوب، التهاب قصبات، التهاب الطرق التنفسية العلوية.

التأثيرات الجانبية العصبية: الشائعة: صداع، دوخة، فرط مقوية العضلات. والأقل شيوعاً: خدر أو مذل، طعم معدني في اللسان، نقص حس.

2-6- الحمل والإرضاع:

B في الحمل لأغلب المستحضرات أما الكريم بتركيز 1% والهلام المهبلي بتركيز 1.3% فلا يوجد معلومات واضحة تماماً ، ولا ينصح باستعماله أثناء فترة الإرضاع. [178]

الجزء الثاني

منهجية البحث

الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد Methodology

مكان الدراسة:

مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية–جامعة دمشق

مدة الدراسة:

امتدت هذه الدراسة على مدى عام واحد (2020–2021).

تكاليف الدراسة:

لا يوجد.

مجتمع الدراسة:

مراجعو مشفى الأمراض الجلدية والزهرية بدمشق المصابون بالوردية والذين تتوفر لديهم معايير القبول للدخول في الدراسة، وذلك ضمن الفترة المحددة للدراسة (عام 2020–2021).

تصميم الدراسة:

دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معمّاة.

Experimental Prospective, Open-label, Randomized Comparative Trial.

طريقة الاعتيان:

عينة عشوائية بسيطة من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية الذين يحققون معايير الدخول، وذلك بتقسيم العينة إلى مجموعتين وترتيب المرضى بحسب قدومهم بحيث:

- يوضع المرضى ذوو الترتيب الفردي في المجموعة الأولى،
- والمرضى ذوو الترتيب الزوجي في المجموعة الثانية.

حجم العينة:

لحساب حجم العينة تمت الاستعانة بالموقع الإلكتروني http:powerandsamplesize.Com، مع الأخذ بعين الاعتبار المتغيرات التالية:

قوة الدراسة 80%- قيمة ألفا: 5% - نسبة حالات العلاج المقبولة العالمية:90%- نسبة حالات العلاج المقبولة المتوقعة: 80%

وضمن هذه المعطيات كان حجم العينة المطلوبة 40 مريضاً، 20 لكل ذراع. وتمت متابعة المرضى على مدى عام، فجمعت البيانات والنتائج السريرية للمرضى وأجري التحليل الإحصائي للبيانات واستخلاص النتائج النهائية.

معايير الدراسة:

معايير الدخول Inclusion Criteria :

- مرضى الوردية الحطاطية البثرية الذين تم تشخيصهم سريرياً.
- العمر≤ 18 سنة.
- فترة شهر على الأقل قبل الدراسة خالية من المعالجة الجهازية أو الموضعية وحتى نهاية فترة الدراسة.
- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد Exclusion Criteria:

- الأشكال الخاصة من الوردية مثل الوردية الحبيبومية أو الوردية الخاطفة.
- الحوامل أو المرضعات.
- وجود خباثات جلدية.
- وجود أمراض جهازية.
- وجود إنتان فعال موضّع أو معمم في الوجه.
- الذين يتناولون أدوية جهازية.
- المرضى الذين لديهم حساسية معروفة تجاه الدواء.

5.1. طريقة إجراء البحث:

في الزيارة البدئية أُطلع المريض (أو المريضة) على الدراسة وتم التأكد من توفر شروط الدراسة وغياب شروط الاستبعاد، وأُخذت الموافقة المستنيرة من المريض ثم أُخذت قصته السريرية مفصلةً بشكل يشمل (العمر، السكن، مدة المرض، السوابق...) وأُجري الفحص السريري له مع تحديد نمط الجلد اللوني بحسب فيتزباتريك.

وقد تم إعطاء كل مريض دخل الدراسة رقماً بحسب تاريخ مراجعته للمشفى ثم تم فرز المرضى ذوي الأرقام الفردية إلى مجموعة أولى وذوي الأرقام الزوجية إلى المجموعة الثانية.

المجموعة الأولى: شملتْ 20 مريضاً تمت معالجتهم بكريم البيرميثرين 5% (الصنف التجاري Cidal) مرتين يومياً لمدة 12 اسبوعاً (3 أشهر) مع واقٍ شمسي عامل حمايته 30 أو أكثر، ومع مرطّب يومي.

المجموعة الثانية: شملت20 مريضاً تمت معالجتهم بهلام المترونيدازول 0.8% (الصنف التجاري Metrozol)مرتين يومياً لمدة12 اسبوعاً(3 أشهر) مع واقٍ شمسي عامل حمايته30 أو أكثر، ومع مرطّب يومي

<u>متابعة المرضى:</u>

تم تقييم المرضى عند الزيارة الأولى ومتابعتهم بمراجعات دوريّة بعد أسبوعين ، وستة أسابيع، وثلاثة أشهر من بدء العلاج لتقييم التحسن وظهور التأثيرات الجانبية، وبعد شهر من إيقاف العلاج لتقييم النكس.

في الزيارة البدئية (عند القبول) شُخّصت الوردية سريرياً ، وتم اعتبار المريض مصاباً بالوردية الحطاطية البثرية عند حصوله على نقطة أو نقطتين أو ثلاثة نقاط في معيار قياس شدة الوردية Rosacea severity rating الموضح في الجدول رقم 2 ، ثم تم عد الحطاطات وتقييم شدتها حسب المشعر (غائب–خفيف– متوسط– شديد)، وعد البثرات وتقييم شدتها حسب المشعر (غائب–خفيف– متوسط– شديد)، وتقييم شدة الحمامى وإعطائها رقماً حسب المشعر الخاص بها والانتهاء بتقييم شدة توسع الشعريات إن وجد.

1. الزيارة البدئية (0): تشخيص الوردية سريرياً، عدّ الآفات، تسجيل معلومات المريض، البدء بالعلاج.

2. المراجعة (1): بعد أسبوعين من بدء العلاج، عدّ الآفات وتقييم التحسّن، تسجيل حدوث أي تأثير جانبي وتدبيره.

3. المراجعة (2): بعد ستة أسابيع من بدء العلاج، عدّ الآفات وتقييم التحسّن، تسجيل حدوث أي تأثير جانبي وتدبيره.
4. المراجعة (3): بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج، نهاية العلاج، تقييم التحسن من عدمه لكل مشعر من المشعرات الأربعة الرئيسية وتسجيل التأثيرات الجانبية.
5. المراجعة (4): مراجعة المرضى المستجيبين على العلاج (بأي مشعر) بعد شهر من إيقاف العلاج لمتابعة النكس، وتم تحديد النكس عند ارتفاع قيمة أي رقم من أرقام المشعرات الأربعة المدروسة.

وكان يتم تقييم الفعالية العلاجية من خلال المشعرات الأربعة السريرية الرئيسية للوردية الموضحة في الجدول رقم 2: [33]

الجدول (2):Rosacea Severity Rating

	Severity Scale سلّم الشدة			
	0	1	2	3
الحمامى Erythema	لا يوجدnone	خفيفةmild	متوسطة moderate	شديدة severe
الحطاطات Papules	0	10−1	20−11	20<
البثرات Pustules	0	10−1	20−11	20<
توسع الشعريات Telangiectasia	لا يوجدnone	خفيفmild	متوسط moderate	شديد severe

<u>الاعتبارات الأخلاقية:</u>

أُخِذَت موافقة جميع المرضى قبل العلاج (الموافقة المستنيرة) وأُجيبَت تساؤلاتهم حول مرضهم، الطرق العلاجية والآثار الجانبية الممكنة، مع الحفاظ على سرية المعلومات الشخصية للمريض، ولقد سُمِح للمرضى بالخروج من الدراسة متى شاءوا، ولم يترتّب عليهم أية تكاليف باستثناء تكلفة المادة الدوائية.

وفيما يلي الموافقة المستنيرة التي استخدمت في هذه الدراسة:

جامعة دمشق

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

موافقة للمشاركة في البحث العلمي

أنا الطّبيبّة مرح إحسان النجار أقوم بإجراء دراسة بعنوان:

دراسة مقارنة بين فعالية البيرمثيرين الموضعي 5٪ **مقابل المترونيدازول الموضعي** 0.8٪ **في علاج وردية الوجه**

Comparative Study of the Efficacy of Topical Permethrin 5% versus Topical Metronidazole 0.8% in the Treatment of Rosacea

وصف البحث: الفحص السريري لمرضى الوردية الحطاطية البثرية المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية، ومن ثم تقسيم المرضى في مجموعتين, المجموعة الأولى تُعالج بالتطبيق الموضعي لكريم البيرميثرين 5% مرتين يومياً لمدة 3 أشهر، والمجموعة الثانية تُعالج بالتطبيق الموضعي لجِل المترونيدازول 0.8% مرتين يومياً لمدة 3 أشهر.

وسيتم جمع المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

هدف البحث: تقييم فعالية كريم البيرميثرين 5% وأمانِه في علاج وردية الوجه الحطاطية البثرية.

الآثار الجانبية المحتملة: إحساس بوخز أو حرق – تخريش موضع– حكة. وجميعها آثار جانبية بسيطة و من الممكن علاجها بسرعة.

المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
- يترتب على المشارك في البحث تكاليف العلاج فقط.
- سيتم فحص المشارك فحصاً سريرياً مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.
- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.
- ستؤخذ صور فوتوغرافية للآفات في كل جلسة متابعة.
- **يُملأ من قبل المشارك في البحث:**

في حال وجود أي استفسار: بإمكانك الاتصال بالرقم التّالي:

الطّبيبة مرح النّجار : 0994337948

اسم المشارك.....

- **أُقر بأنني قرأتُ المعلومات الواردة أعلاه, وشُرحت لي بلغة مفهومة, وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيت إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة مرح النجار في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.**

دمشق في ..... **توقيع المشارك.....**

- **يُملأ من قبل الباحث:**
- **أقر بأنني شرحت للمشارك أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمتُ إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.**

دمشق في ..... **توقيع الباحث:.....**

وفيما يلي الاستمارة التي استخدمت لجمع البيانات في هذه الدراسة:

استمارة مرضى الوردية

الاسم: ..... الجنس:..... تاريخ الدخول في الدراسة:.....

العمر: ..... المهنة:..... السكن : .....

رقم الهاتف:.....

السوابق المرضية:.....

السوابق الدوائية:.....

السوابق التحسسية:.....

مدة المرض: • 3–6 أشهر. • 6 أشهر– سنة. • سنة – سنتان. • سنتان–3 سنوات.

تصنيف نمط الجلد اللوني بحسب فيتزباتريك: IV – III – II – I

العلاج المطبق:

1) كريم البيرميثرين 5% مرتين يومياً
2) هلام المترونيدازول 0.8% مرتين يومياً

التقييم: جدول مشعرات الاستجابة وفترات المراقبة خلال العلاج وتحديد النكس بعد شهر من انتهاء العلاج:

رقم الجلسة	الفحص السريري			
	عدد الحطاطات (عدد– مشعر)	عدد البثرات (عدد– مشعر)	شدة الحمامى (مشعر)	درجة توسع الشعريات(مشعر)
الزيارة البدئية				
الاسبوع 2				
الاسبوع 6				
الاسبوع 12				
الشـــهر الأول مـــن نهاية العلاج				

جدول الآثار الجانبية الملاحظة خلال فترة المعالجة:

رقم الجلسة	الفحص السريري				
	جفاف جلد	توسف	حكة	حس وخز أو حرقة	لا يوجد تأثيرات جانبية
الاسبوع 2					
الاسبوع 6					
الاسبوع 12					

تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المعتمدة

Data Processing and analysing

بعد جمع البيانات المطلوبة، عُولجت باستخدام البرنامج الإحصائي IBM-SPSS-statistics-26 وجرى التحليل الإحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- طرائق الإحصاء الوصفي Statistical Description لتنظيم بيانات الدراسة في جداول تكرارية ومخططات بيانية.

✓ الجداول التكرارية (Frequency Tables): وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لكل فئة من فئات المتغير المدروس.

✓ المخططات البيانية (Charts): وهي مخططات القرص (Pie Charts) ومخططات الأعمدة (Bar Charts) التي تُستخدم لتوضيح المقارنات المدروسة.

كما تم حساب المتوسط الحسابي (MD= Mean) والانحراف المعياري (SD=Standard Deviation).

- طرائق الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical:

✓ اختبار كاي مربع (Chi-Square): للمقارنة بين المتغيرات الاسمية (الجنس مثلاً).

✓ اختبار ت ستيودنت (T-Test): للمقارنة بين المتغيرات الكمية بحسب نوع العلاج.

وكلا الاختبارين السابقين يعتمد على قيمة P-Value حيث:

إذا كانت قيمة P-Value أصغر من (0,05) فهذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

أما إذا كانت قيمة P-Value أكبر من (0,05) فهذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

1-الدراسة الوصفية:

أكمل الدراسة 40 مريضاً من أصل 40 مريضٍ دخلوا الدراسة حيث سُجِّلَت أرقام المرضى وطريقة علاجهم إضافة للعمر والجنس ومدة الشكاية والنمط اللوني ودرجة الحمامى والمشعر الموافق لها ودرجة توسع الشعريات والمشعر الموافق لها وعدد الحطاطات والمشعر الموافق له ومعدل الاستجابة الوسطي بكل مشعر بعد أسبوعين من العلاج، ثم معدل الاستجابة الوسطي بعد ستة أسابيع، وأخيراً حساب نسبة التحسن لكل مشعر بعد انتهاء العلاج.

كما دُرِسَت التأثيرات الجانبية للمعالجة في كل مجموعة، وقُورِنَت مع التأثيرات الجانبية للمعالجة في المجموعة الثانية، ودُرس النكس بعد شهر من حيث ارتفاع قيمة أي رقم من أرقام المشعرات الأربعة.

1- توصيف العينة:

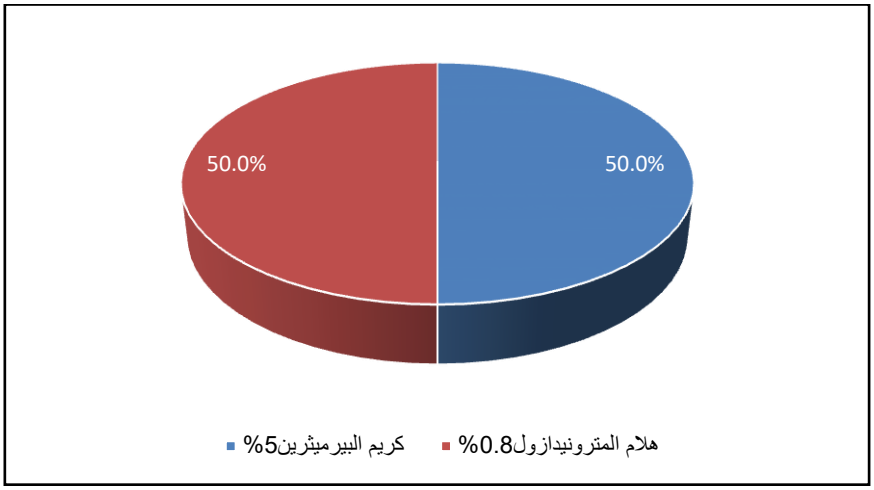
دُرِسَت صفات العينة المأخوذة من حيث توزعها على طريقة العلاج والتركيب الجنسي لكل مجموعة، ووسطي مدة المرض ووسطي العمر ووسطي مشعر الحطاطات لكل مجموعة قبل العلاج وبعده، ووسطي مشعر البثرات لكل مجموعة قبل العلاج وبعده، ووسطي مشعر الحمامى لكل مجموعة قبل العلاج وبعده، ووسطي مشعر توسع الشعريات لكل مجموعة قبل العلاج وبعده، وقُورِنَت النتائج بين المجموعتين.

1 .1. توزيع العينة بحسب طريقة العلاج:

الجدول رقم (3): يوضح توزع المرضى على مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة عدد المرضى في كل مجموعة دراسة

العلاج الموضعي المطبق	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
كريم البيرميثرين5%	20	50.0%	0.001	0.999
هلام المترونيدازول0.8%	20	50.0%		
المجموع	40	100.0%		

من الجدول السابق نجد أن نسبة مجموعة كريم البيرميثرين 5% (50%) ومجموعة هلام المترونيدازول 0.8% بلغت نسبتها (50%)، وبتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.999) أكبر من مستوى الدلالة المعيارية (α=0.05) أي أن العينتين متجانستين من حيث نسبة المرضى المُعالَجين بكريم البيرميثرين 5% وبهلام المترونيدازول 0.8% وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد أفراد المجموعة الأولى وعدد أفراد المجموعة الثانية عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (26) يبين التوزع النسبي بحسب نوع العلاج

1-2. توزيع العينة بحسب الفئات العمرية:

تراوحت أعمار المرضى بين 30 و70سنة، والنسبة الأكبر من أفراد العينة ضمن الفئة العمرية 41-50 بنسبة (42.5%)، يليها في المرتبة الثانية الفئة العمرية من 30 – 40 سنة بنسبة (35%)، كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (4): العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة بحسب الفئات العمرية في المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الفئات العمرية بحسب نوع العلاج المستخدم

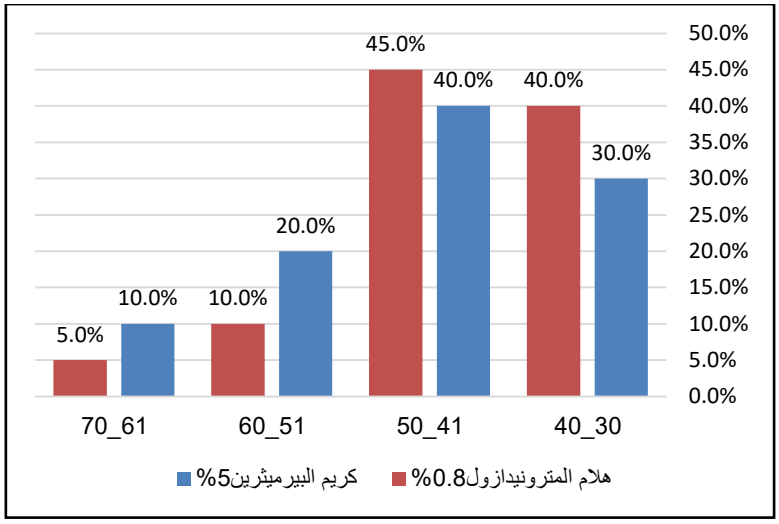
			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين5%	هلام المترونيدازول 0.8%		Chi-Square	P-Value
الفئة العمرية	40_30	العدد	6	8	**14**	1.345	0.719
		النسبة المئوية	30.0%	40.0%	**35.0%**		
	50_41	العدد	8	9	**17**		
		النسبة المئوية	40.0%	45.0%	**42.5%**		
	60_51	العدد	4	2	**6**		
		النسبة المئوية	20.0%	10.0%	**15.0%**		
	70_61	العدد	2	1	**3**		
		النسبة المئوية	10.0%	5.0%	**7.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

من الجدول السابق نجد:

– بالنسبة لمجموعة كريم البيرمثرين 5% أن نسبة أفراد العينة ضمن الفئة العمرية 30 –40 سنة بلغت (30.0%)، وضمن الفئة العمرية 41 – 50 سنة بلغت النسبة المئوية (40.0%)، وضمن الفئة العمرية 51 – 60 سنة (20.0%)، وضمن الفئة العمرية 61– 70 سنة بلغت النسبة المئوية (10.0%).

– بالنسبة لمجموعة هلام المترونيدازول 0.8% أن نسبة أفراد العينة ضمن الفئة العمرية 30 –40 سنة بلغت (40.0%)، وضمن الفئة العمرية 41– 50 سنة بلغت النسبة المئوية (45.0%)، وضمن الفئة العمرية 51 –60 سنة (10.0%)، وضمن الفئة العمرية 61– 70 سنة بلغت النسبة المئوية (5.0%).

وبإجراء المقارنة بين تكرارات الفئات العمرية لمجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value = 0.719) أكبر من مستوى الدلالة المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الفئات العمرية بالنسبة لمجموعتي العلاج المجموعة الأولى والمجموعة الثانية عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (27) النسبة المئوية لأفراد العينة بحسب الفئات العمرية وفقاً لمجموعتي العلاج

1-3. توزيع العينة بحسب الجنس:

بلغ عدد المرضى الإناث 32 مريضة، وعدد المرضى الذكور 8 مرضى.

الجدول رقم (5): العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة بحسب الجنس في المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الجنس بحسب نوع العلاج المستخدم

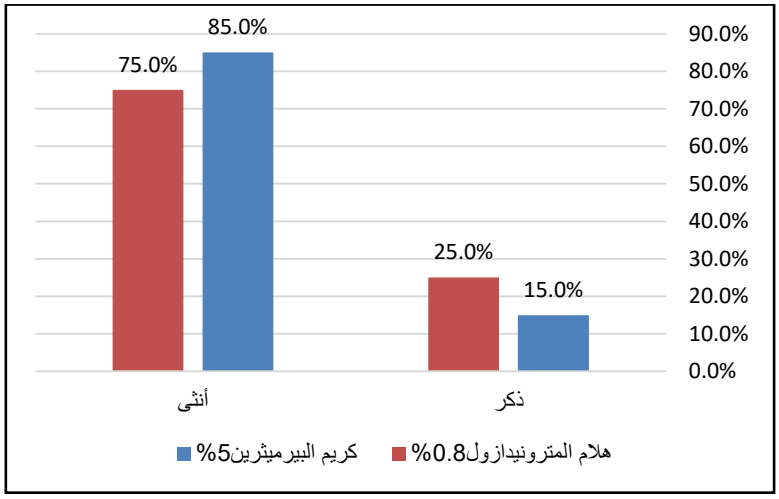
			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين5%	هلام المترونيدازول0.8%		Chi-Square	P-Value
الجنس	ذكر	العدد	3	5	**8**	0.625	0.429
		النسبة المئوية	15.0%	25.0%	**20.0%**		
	أنثى	العدد	17	15	**32**		
		النسبة المئوية	85.0%	75.0%	**80.0%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

من الجدول السابق نجد:

- بالنسبة لمجموعة كريم البيرميثرين 5% نجد أن نسبة أفراد العينة الذكور بلغت (15.0%)، ونسبة أفراد العينة الإناث (85.0%).

– بالنسبة لمجموعة هلام المترونيدازول 0.8% نجد أن نسبة أفراد العينة الذكور بلغت (25.0%)، ونسبة أفراد العينة الإناث (75.0%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الذكور والإناث بحسب مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.429) أكبر من مستوى الدلالة المعيارية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور والإناث بحسب مجموعة العلاج والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (28) يبين التوزع النسبي للجنس في مجموعتي الدراسة

1-4. توزيع العينة بحسب مدة المرض:

تراوحت مدة المرض بين 3 أشهر و3 سنوات، فنسبة المرضى الذين بلغتْ مدة الإصابة عندهم من 3 إلى 6 أشهر (45%)، والذين بلغتْ بين 6 أشهر إلى سنة نسبتهم (30%)، ونسبة المرضى الذين مدة الإصابة لديهم بين سنة إلى سنتين (20%)، ونسبة المرضى الذين مدة الإصابة لديهم بين سنتين و3 سنوات (5%)، والجدول التالي يبين ذلك:

الجدول رقم (6): العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة بحسب مدة الإصابة في المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات مدة الإصابة بحسب نوع العلاج المستخدم

			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين5%	هلام المترونيدازول0.8%		Chi-Square	P-Value
مدة الإصابة	3-6 أشهر	العدد	10	8	**18**	3.056	0.383
		النسبة المئوية	50.0%	40.0%	**45.0%**		
	6أشهر – سنة	العدد	5	7	**12**		
		النسبة المئوية	25.0%	35.0%	**30.0%**		
	سنة – سنتان	العدد	3	5	**8**		
		النسبة المئوية	15.0%	25.0%	**20.0%**		
	سنتان – 3 سنوات	العدد	2	0	**2**		
		النسبة المئوية	10.0%	0.0%	**5.0%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

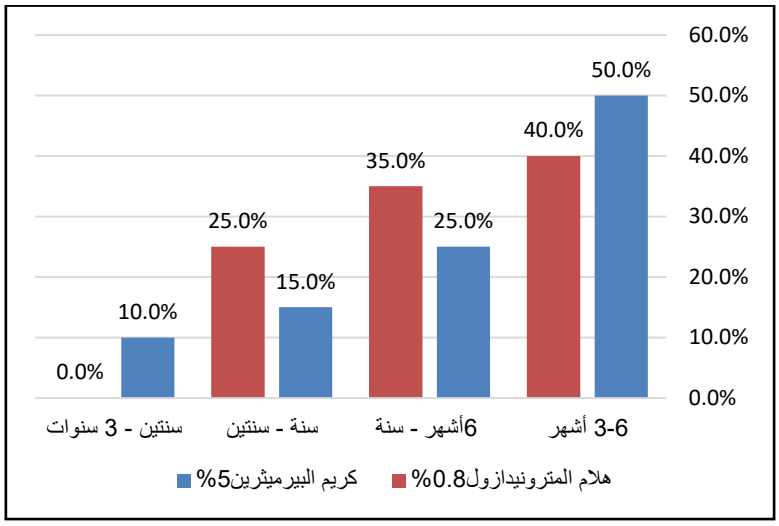
من الجدول السابق نجد:

– بالنسبة لمجموعة كريم البيرمثرين 5% نجد أن نسبة أفراد العينة المرضى الذين مدة الإصابة عندهم من 3 إلى 6 أشهر بلغت (50%)، والذين بين 6 أشهر إلى سنة بلغت نسبتهم (25%)، ونسبة المرضى الذين مدة الإصابة عندهم بين السنة إلى السنتين (15%)، ونسبة المرضى الذين نسبة الإصابة لديهم بين سنتين و3 سنوات بلغت (10%).

– بالنسبة لمجموعة هلام المترونيدازول 0.8% نجد أن نسبة أفراد العينة المرضى الذين مدة الإصابة عندهم من 3 إلى 6 أشهر بلغت (40%)، والذين بين 6 أشهر إلى سنة بلغت نسبتهم (35%)، ونسبة المرضى الذين مدة الإصابة عندهم بين السنة إلى السنتين (25%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين تكرارات مدة المرض بحسب مجموعتي العلاج، نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.383) أكبر من مستوى

الدلالة المعيارية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات مدة المرض بحسب مجموعة العلاج ، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (29) يبين التوزع النسبي لمدة المرض في مجموعتي الدراسة

1-5. توزيع العينة بحسب النمط اللوني:

تراوحت الأنماط اللونية للمرضى من النمط1 (I) إلى النمط3 (III)، فنسبة المرضى من النمط1 بلغت (5%)، والذين من النمط2 بلغت نسبتهم (80%)، ونسبة المرضى الذين من النمط3 (15%)، والجدول التالي يبين ذلك:

الجدول رقم (7): العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة بحسب النمط اللوني في المجموعتين ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات النمط اللوني بحسب نوع العلاج المستخدم

			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين5%	هلام المترونيدازول0.8%		Chi-Square	P-Value
النمط اللوني	نمط I 1	العدد	1	1	**2**	0.792	0.673
		النسبة المئوية	5.0%	5.0%	**5.0%**		
	نمط II 2	العدد	15	17	**32**		
		النسبة المئوية	75.0%	85.0%	**80.0%**		

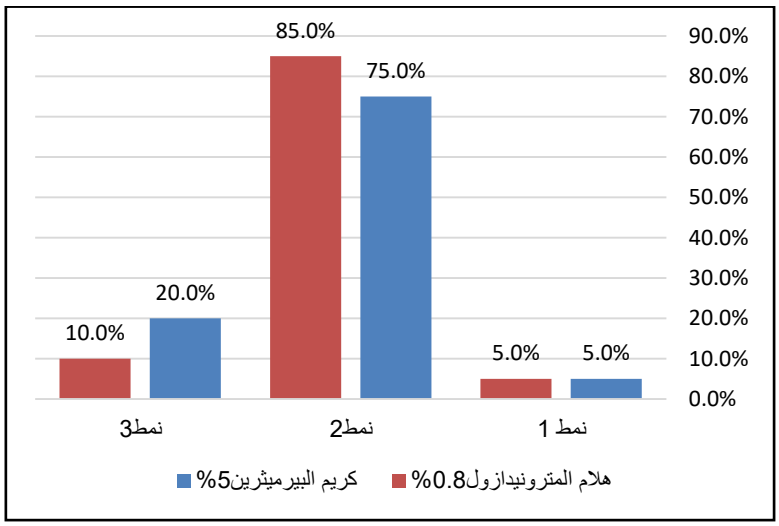
	نمط3 III	**العدد**	4	2	**6**	
		النسبة المئوية	20.0%	10.0%	**15.0%**	
المجموع		**العدد**	**20**	**20**	**40**	
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**	

من الجدول السابق نجد:

– بالنسبة لمجموعة كريم البيرميثرين 5% نجد أن نسبة أفراد المرضى الذين من النمط1 بلغت (5%)، والذين من النمط2 بلغت نسبتهم (75%)، ونسبة المرضى الذين من النمط3 (20%).

– بالنسبة لمجموعة هلام المترونيدازول 0.8% نجد أن نسبة أفراد المرضى الذين من النمط1 بلغت (5%)، والذين من النمط2 بلغت نسبتهم (85%)، ونسبة المرضى الذين من النمط3 (10%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات النمط اللوني بحسب مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.673) أكبر من مستوى الدلالة المعيارية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النمط اللوني بحسب مجموعة العلاج ، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (30) يبين التوزع النسبي للنمط اللوني في مجموعتي الدراسة

2- الدراسة التحليلية (تحليل النتائج)

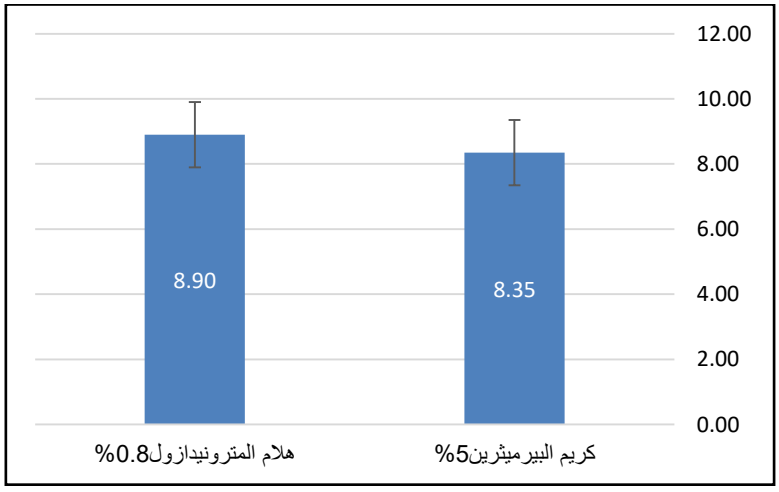
1.2. الحطاطات:

1.1.2. الحطاطات قبل المعالجة:

الجدول رقم (8): متوسط عدد الحطاطات قبل المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات وفقاً لنوع العلاج

عدد الحطاطات قبل المعالجة	العلاج الموضعي المطبق	العدد	الحد الأدنى	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	Independent Samples Test	
							T	P-Value
	كريم البيرميثرين5%	20	2	8.35	22	5.85	-0.274	0.786
	هلام المترونيدازول0.8%	20	2	8.90	26	6.83		

من الجدول السابق نجد _وبتطبيق اختبار ت ستيودنت (T-Test)_ لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين متوسط عدد الحطاطات قبل المعالجة بين مجموعتي العلاج، نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.786) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الحطاطات قبل المعالجة بين المجموعتين عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



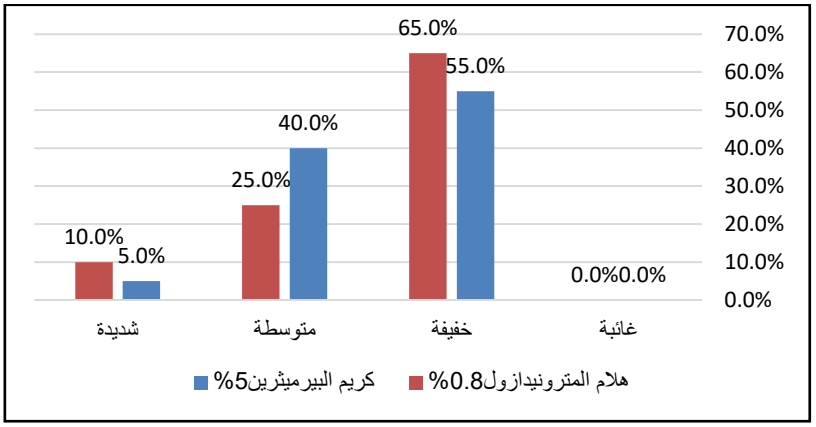
الشكل رقم (31) متوسط عدد الحطاطات قبل المعالجة في مجموعتي الدراسة

والجدول التالي يبين مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات قبل العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج:

الجدول رقم (9): التوزع التكراري والنسبي لمتغير فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات في مجموعتي الدراسة قبل العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات المشعر قبل العلاج بين المجموعتين

			العلاج الموضعي المطبق		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين5%	هلام المترونيدازول0.8%		Chi-Square	P-Value
مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات	غائبة	العدد	0	0	**0**	1.192[a]	0.551
		النسبة المئوية	0.0%	0.0%	**0.0%**		
	خفيفة	العدد	11	13	**24**		
		النسبة المئوية	55.0%	65.0%	**60.0%**		
	متوسطة	العدد	8	5	**13**		
		النسبة المئوية	40.0%	25.0%	**32.5%**		
	شديدة	العدد	1	2	**3**		
		النسبة المئوية	5.0%	10.0%	**7.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

بتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات المشعر قبل العلاج بين مجموعتي الدراسة، نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية(P-Value= 0.551) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات قبل العلاج بين المجموعتين عند مستوى دلالة إحصائية(α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (32) يبين التوزع النسبي لفئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات قبل العلاج بين مجموعتي الدراسة

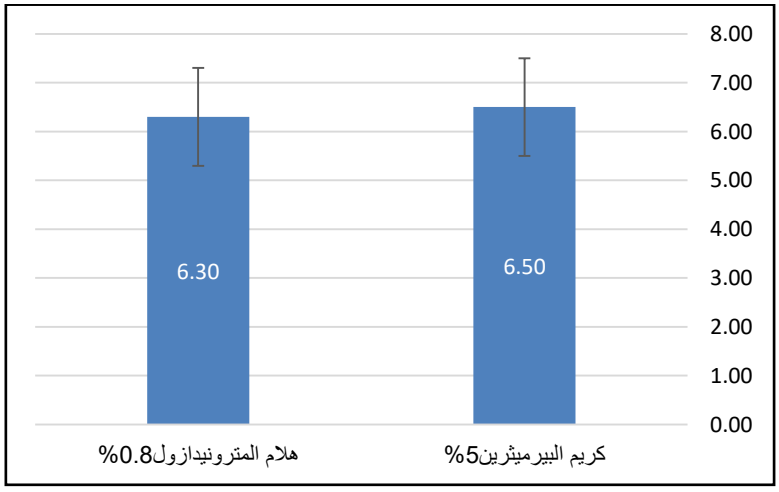
2.1.2. الحطاطات أثناء المعالجة:

الجدول رقم (10): متوسط **عدد الحطاطات أثناء المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات أثناء المعالجة** وفقاً لنوع العلاج

عدد الحطاطات	العلاج الموضعي المطبق	العدد	الحد الأدنى	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	Independent Samples Test	
							T	P-Value
الأسبوع 2	كريم البيرميثرين5%	20	2	6.50	22	3.456	0.190	0.850
	هلام المترونيدازول0.8%	20	2	6.30	22	3.197		
الأسبوع 6	كريم البيرميثرين5%	20	0	2.75	9	2.673	-0.164	0.871
	هلام المترونيدازول0.8%	20	0	2.90	10	3.110		

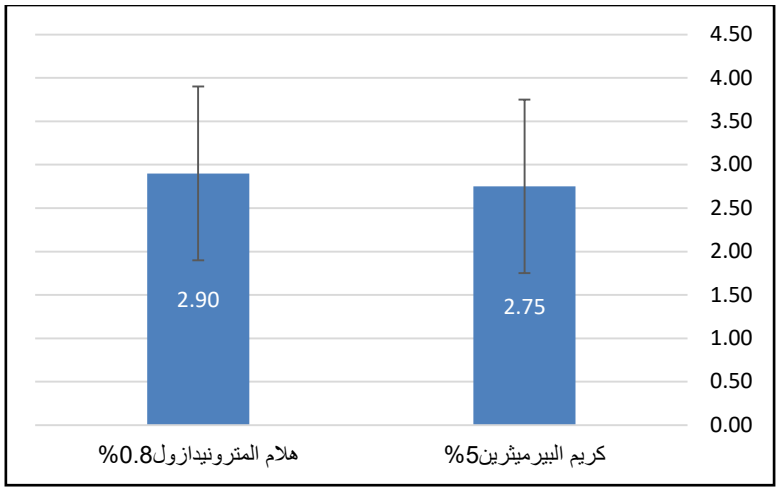
من الجدول السابق نجد:

- الأسبوع 2: بتطبيق اختبار ت ستيودنت (T-Test) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع 2 بين مجموعتي العلاج، نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.850) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع 2 بين مجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (33) متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع 2 بحسب نوع العلاج

– الأسبوع 6: بتطبيق اختبار ت ستيودنت (T-Test) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع 6 بحسب مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.871) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع 6 بين مجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (34) متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع 6 بحسب نوع العلاج

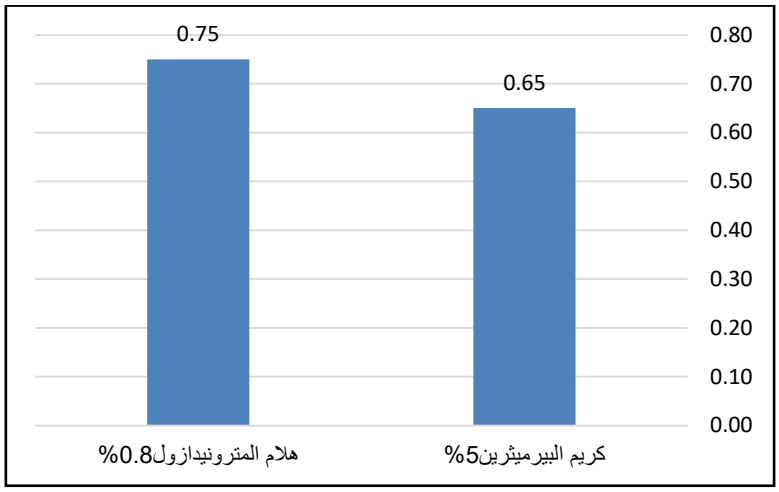
3.1.2. الحطاطات في نهاية العلاج:

الجدول رقم (11): متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T–Test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج وفقاً لنوع العلاج

عدد الحطاطات في نهاية العلاج	العلاج الموضعي المطبق	العدد	الحد الأدنى	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	Independent Samples Test	
							T	P–Value
	كريم البيرميثرين5%	20	0	0.65	2	2.007	−0.160	0.874
	هلام المترونيدازول0.8%	20	0	0.75	3	1.943		

من الجدول السابق _ وبتطبيق اختبار ت ستيودنت (T-Test) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج بين مجموعتي العلاج_ نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.874) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط

عدد الحطاطات في نهاية العلاج بين المجموعتين عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (35) متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج بحسب نوع العلاج

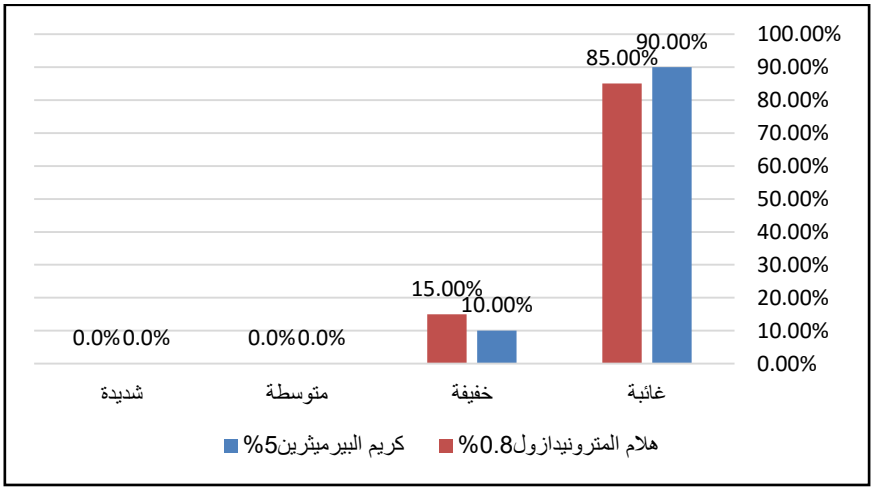
والجدول التالي يبين مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات في نهاية العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج:

الجدول رقم (12): التوزع التكراري والنسبي لمتغير فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات وفقاً لمجموعتي العلاج في نهاية العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات المشعر في نهاية العلاج بين المجموعتين

			العلاج الموضعي المطبق		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين 5%	هلام المترونيدازول 0.8%		Chi-Square	P-Value
مشعر شدة الحطاطات	غائبة	العدد	18	17	**35**	0.229	0.633
		النسبة المئوية	90.00%	85.00%	**87.50%**		
	خفيفة	العدد	2	3	**5**		
		النسبة المئوية	10.00%	15.00%	**12.50%**		
	متوسطة	العدد	0	0	**0**		
		النسبة المئوية	0.0%	0.0%	**0.0%**		
	شديدة	العدد	0	0	**0**		
		النسبة المئوية	0.0%	0.0%	**0.0%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

بتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات في نهاية العلاج بين مجموعتي الدراسة نجد أن قيمة الدلالة

الإحصائية (P-Value= 0.633) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات في نهاية العلاج بين المجموعتين وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (36) يبين التوزع النسبي لفئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات في نهاية العلاج في مجموعتي الدراسة

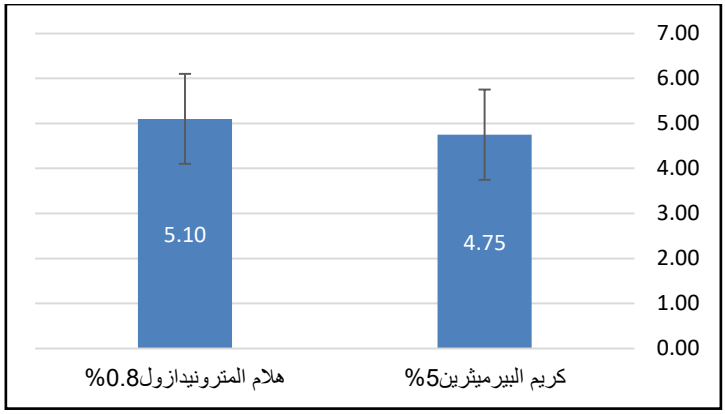
2.2. البثرات:

1.2.2. البثرات قبل المعالجة:

الجدول رقم (13): متوسط عدد البثرات قبل المعالجة، وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد البثرات وفقاً لنوع العلاج

عدد البثرات قبل المعالجة	العلاج الموضعي المطبق	العدد	الحد الأدنى	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	Independent Samples Test	
							T	P-Value
	كريم البيرميثرين5%	20	0	4.75	21	6.034	-0.170	0.866
	هلام المترونيدازول0.8%	20	0	5.10	23	6.988		

من الجدول السابق _ وبتطبيق اختبار ت ستيودنت (T-Test) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين متوسط عدد البثرات قبل المعالجة بين مجموعتي العلاج_ نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.866) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد البثرات قبل المعالجة بين مجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



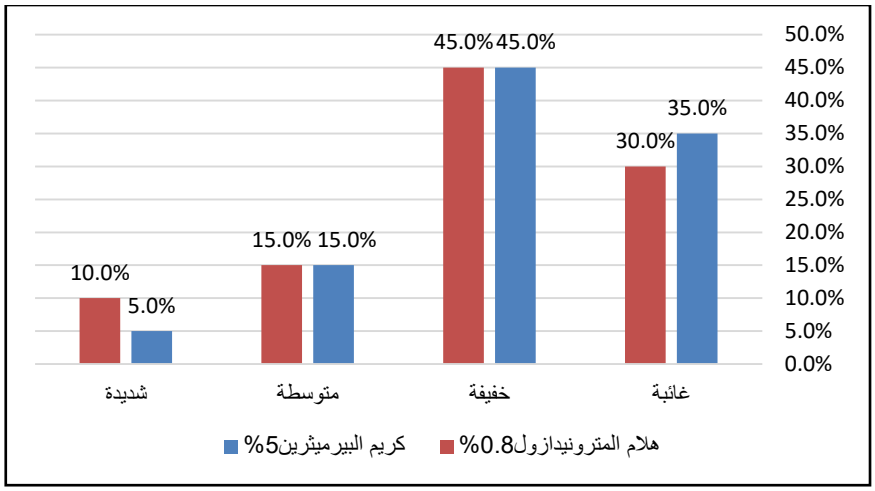
الشكل رقم (37) متوسط عدد البثرات قبل المعالجة في مجموعتي الدراسة

والجدول التالي يبين مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات قبل العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج:

الجدول رقم (14): التوزع التكراري والنسبي لمتغير فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات وفقاً لمجموعتي العلاج قبل العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات المشعر قبل العلاج بين المجموعتين

			العلاج الموضعي المطبق		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين5%	هلام المترونيدازول0.8%		Chi-Square	P-Value
مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات	غائبة	العدد	7	6	**13**	0.410	0.938
		النسبة المئوية	35.0%	30.0%	**32.5%**		
	خفيفة	العدد	9	9	**18**		
		النسبة المئوية	45.0%	45.0%	**45.0%**		
	متوسطة	العدد	3	3	**6**		
		النسبة المئوية	15.0%	15.0%	**15.0%**		
	شديدة	العدد	1	2	**3**		
		النسبة المئوية	5.0%	10.0%	**7.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

بتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات المشعر قبل العلاج بين المجموعتين نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.938) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات قبل العلاج بين المجموعتين وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (38) يبين التوزع النسبي لفئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات قبل العلاج في مجموعتي الدراسة

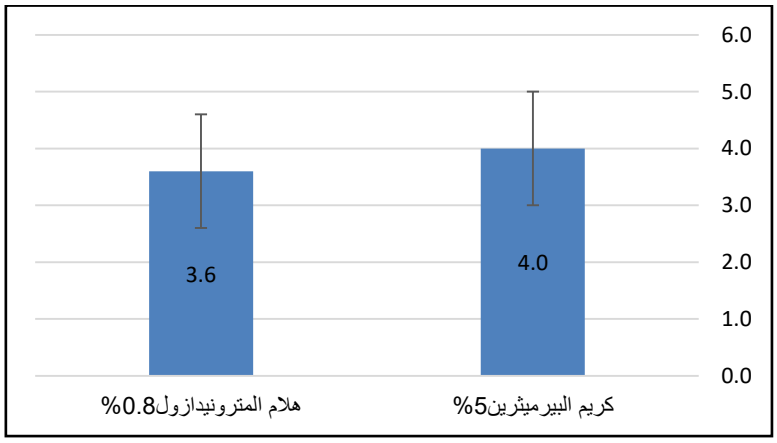
2.2.2. البثرات أثناء المعالجة:

الجدول رقم (15): متوسط عدد البثرات أثناء المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج، ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد البثرات وفقاً لنوع العلاج

عدد البثرات	العلاج الموضعي المطبق	العدد	الحد الأدنى	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	Independent Samples Test	
							T	P-Value
الأسبوع 2	كريم البيرميثرين5%	20	0	4.0	21	5.776	0.210	0.835
	هلام المترونيدازول0.8%	20	0	3.6	20	6.286		
الأسبوع 6	كريم البيرميثرين5%	20	0	1.75	8	3.274	0.874	0.388
	هلام المترونيدازول0.8%	20	0	1.00	6	2.000		

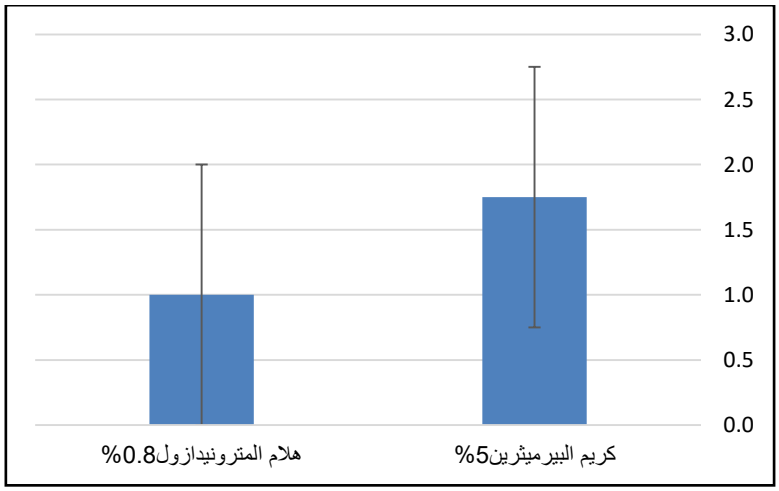
من الجدول السابق نجد:

– الأسبوع 2: بتطبيق اختبار ت ستيودنت (T–Test) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين متوسط عدد البثرات في الأسبوع 2 بين مجموعتي العلاج، نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P–Value= 0.835) أكبر من مستوى الدلالة المعيارية (α=0.05)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد البثرات في الأسبوع 2 بين مجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (39) متوسط عدد البثرات في الأسبوع 2 في مجموعتي الدراسة

– الأسبوع 6: بتطبيق اختبار ت ستيودنت (T-Test) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين متوسط عدد البثرات في الأسبوع 6 بين مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.388) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد البثرات في الأسبوع 6 بين مجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



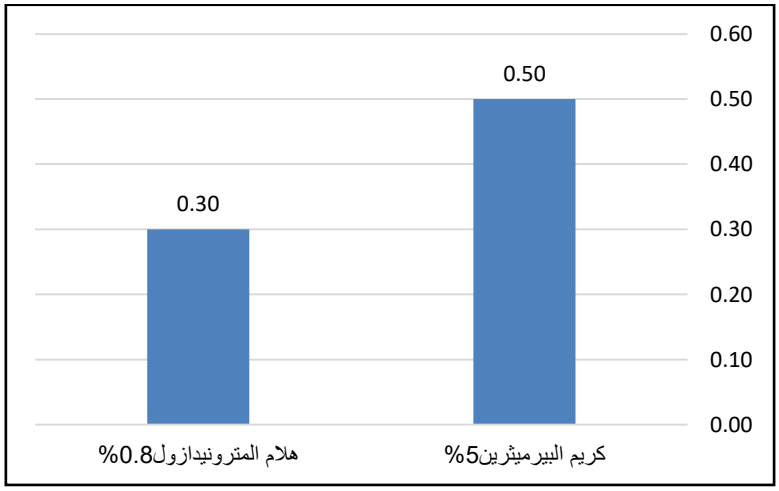
الشكل رقم (40) متوسط عدد البثرات في الأسبوع 6 في مجموعتي الدراسة

3.2.2. البثرات في نهاية العلاج:

الجدول رقم (16): متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج وفقاً لنوع العلاج

عدد البثرات في نهاية العلاج	العلاج الموضعي المطبق	العدد	الحد الأدنى	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	Independent Samples Test	
							T	P-Value
	كريم البيرميثرين5%	20	0	0.50	4	1.573	0.507	0.615
	هلام المترونيدازول0.8%	20	0	0.30	2	0.801		

من الجدول السابق _وبتطبيق اختبار ت ستيودنت (T-Test) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج بين مجموعتي العلاج_ نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.615) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج بين المجموعتين وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



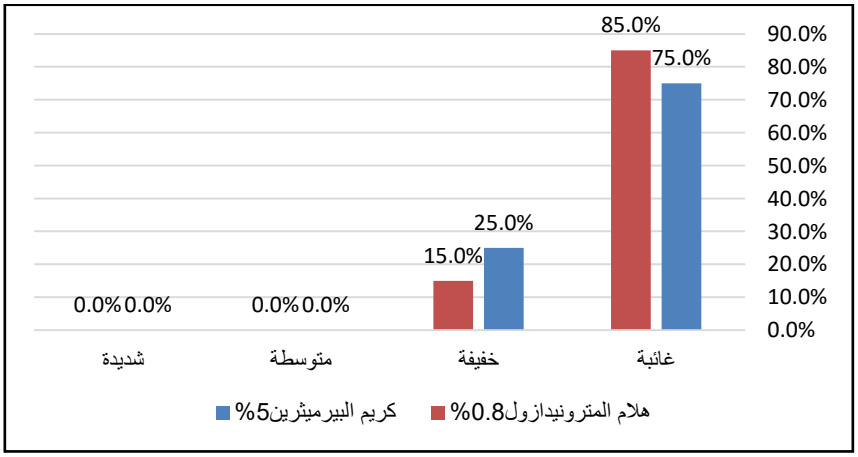
الشكل رقم (41) متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج في مجموعتي الدراسة

والجدول التالي يبين مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات في نهاية العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج:

الجدول رقم (17): التوزع التكراري والنسبي لمتغير فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات وفقاً لمجموعتي العلاج في نهاية العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات المشعر في نهاية العلاج بين المجموعتين

			العلاج الموضعي المطبق		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين 5%	هلام المترونيدازول 0.8%		Chi-Square	P-Value
مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات	غائبة	العدد	15	17	**32**	0.625	0.429
		النسبة المئوية	75.0%	85.0%	**80.0%**		
	خفيفة	العدد	5	3	**8**		
		النسبة المئوية	25.0%	15.0%	**20.0%**		
	متوسطة	العدد	0	0	**0**		
		النسبة المئوية	0.0%	0.0%	**0.0%**		
	شديدة	العدد	0	0	**0**		
		النسبة المئوية	0.0%	0.0%	**0.0%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

بتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات في نهاية العلاج بين مجموعتي الدراسة، نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.429) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات في نهاية العلاج بين المجموعتين وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (42) يبين التوزع النسبي لفئات مشعر شدة الوردية بحسب عدد البثرات في نهاية العلاج في مجموعتي الدراسة

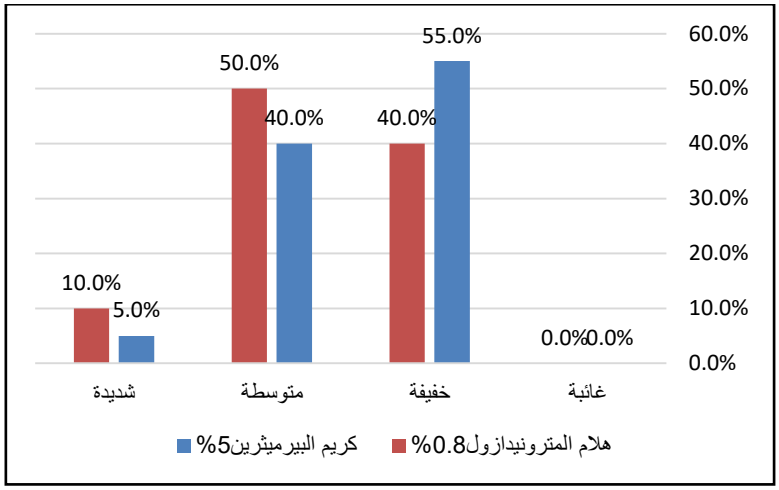
3.2. الحمامى:

1.3.2. الحمامى قبل المعالجة:

الجدول رقم (18): التكرارات والنسب المئوية لشدة الحمامى قبل المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى قبل المعالجة بين المجموعتين

			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين 5%	هلام المترونيدازول 0.8%		Chi-Square	P-Value
الحمامى قبل المعالجة	غائبة	العدد	0	0	**0**	1.029	0.598
		النسبة المئوية	0.0%	0.0%	**0.0%**		
	خفيفة	العدد	11	8	**19**		
		النسبة المئوية	55.0%	40.0%	**47.5%**		
	متوسطة	العدد	8	10	**18**		
		النسبة المئوية	40.0%	50.0%	**45.0%**		
	شديدة	العدد	1	2	**3**		
		النسبة المئوية	5.0%	10.0%	**7.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

تم تطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات مشعر الحمامي في بداية العلاج بين مجموعتي العلاج، نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.598) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر الحمامى في بداية العلاج بين المجموعتين وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (43) يبين التوزع النسبي لفئات مشعر الحمامى في بداية العلاج في مجموعتي الدراسة

2.3.2. الحمامى أثناء المعالجة:

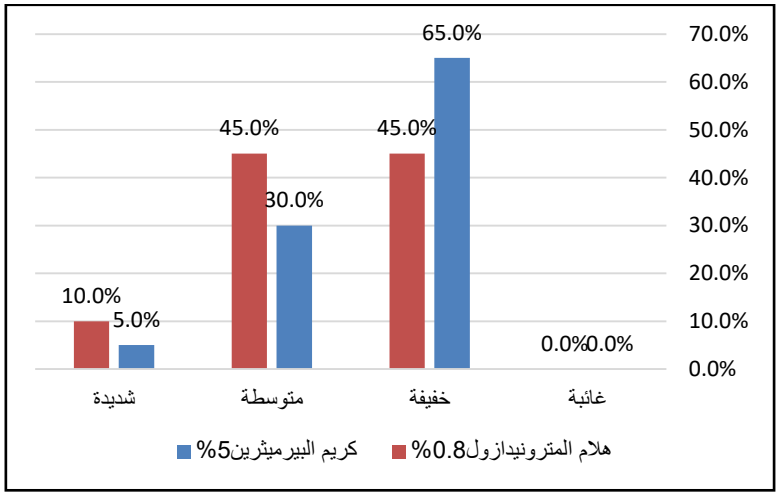
الجدول رقم (19): التكرارات والنسب المئوية لشدة الحمامى أثناء المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى أثناء العلاج بين المجموعتين

الزيارة	شدة الحمامى		نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين5%	هلام المترونيدازول0.8%		Chi-Square	P-Value
بعد الأسبوع الثاني	غائبة	العدد	0	0	**0**	1.661	0.436
		النسبة المئوية	0.0%	0.0%	**0.0%**		
	خفيفة	العدد	13	9	**16**		
		النسبة المئوية	65.0%	45.0%	**50.0%**		
	متوسطة	العدد	6	9	**9**		
		النسبة المئوية	30.0%	45.0%	**28.1%**		
	شديدة	العدد	1	2	**6**		
		النسبة المئوية	5.0%	10.0%	**18.8%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**32**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		
بعد الأسبوع السادس	غائبة	العدد	1	1	**2**	2.434	0.487
		النسبة المئوية	5.0%	5.0%	**5.0%**		
	خفيفة	العدد	15	11	**26**		
		النسبة المئوية	75.0%	55.0%	**65.0%**		
	متوسطة	العدد	4	7	**11**		
		النسبة المئوية	20.0%	35.0%	**27.5%**		
	شديدة	العدد	0	1	**1**		
		النسبة المئوية	0.0%	5.0%	**2.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

بعد الأسبوع الثاني:

تم تطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى في نهاية الأسبوع الثاني بين مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية

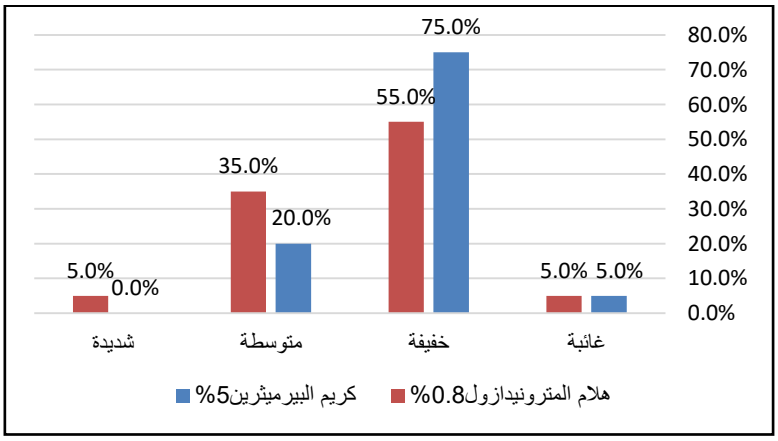
(P-Value= 0.436) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى في نهاية الأسبوع الثاني بين المجموعتين وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (44) يبين التوزع النسبي لفئات مشعر الحمامى في نهاية الأسبوع الثاني في مجموعتي الدراسة

بعد الأسبوع السادس:

تم تطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى في نهاية الأسبوع السادس بين مجموعتي العلاج، نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.487) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى في نهاية الأسبوع السادس بين المجموعتين، والشكل التالي يبين ذلك:



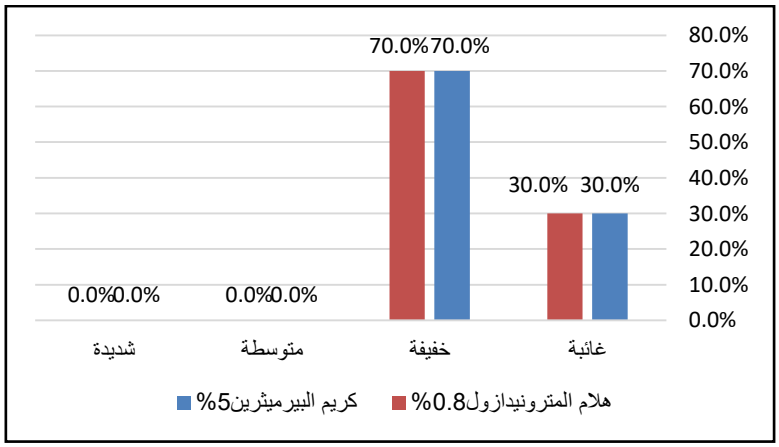
الشكل رقم (45) يبين التوزع النسبي لفئات مشعر الحمامى في نهاية الأسبوع السادس في مجموعتي الدراسة

3.3.2. الحمامى في نهاية العلاج:

الجدول رقم (20): التكرارات والنسب المئوية لشدة الحمامى في نهاية العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى في نهاية العلاج بين المجموعتين

			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين 5%	هلام المترونيدازول 0.8%		Chi-Square	P-Value
الحمامى في نهاية العلاج	غائبة	العدد	6	6	**12**	0.001	0.999
		النسبة المئوية	30.0%	30.0%	**30.0%**		
	خفيفة	العدد	14	14	**28**		
		النسبة المئوية	70.0%	70.0%	**70.0%**		
	متوسطة	العدد	0	0	**0**		
		النسبة المئوية	0.0%	0.0%	**0.0%**		
	شديدة	العدد	0	0	**0**		
		النسبة المئوية	0.0%	0.0%	**0.0%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

تم تطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى في نهاية العلاج بين مجموعتي العلاج، نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.487) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة الحمامى في نهاية العلاج بين المجموعتين وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (46) يبين التوزع النسبي لفئات مشعر الحمامى في نهاية العلاج في مجموعتي الدراسة

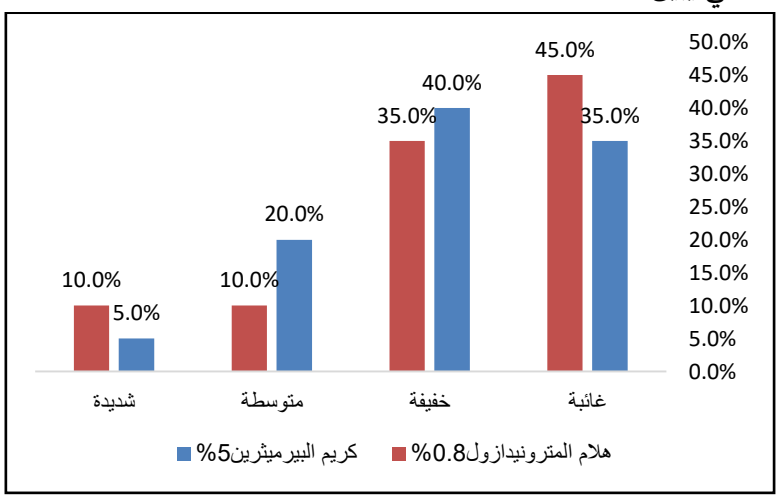
4.2. توسع الشعريات:

1.4.2. توسع الشعريات قبل المعالجة:

الجدول رقم (21): التكرارات والنسب المئوية لتوسع الشعريات قبل المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات مشعر شدة توسع الشعريات قبل المعالجة بين المجموعتين

			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين 5%	هلام المترونيدازول 0.8%		Chi-Square	P-Value
توسع الشعريات قبل المعالجة	غائبة	العدد	7	9	**16**	1.317	0.725
		النسبة المئوية	35.0%	45.0%	**40.0%**		
	خفيفة	العدد	8	7	**15**		
		النسبة المئوية	40.0%	35.0%	**37.5%**		
	متوسطة	العدد	4	2	**6**		
		النسبة المئوية	20.0%	10.0%	**15.0%**		
	شديدة	العدد	1	2	**3**		
		النسبة المئوية	5.0%	10.0%	**7.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

تم تطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة ما إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات مشعر توسع الشعريات في بداية العلاج بين مجموعتي العلاج، نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.725) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة توسع الشعريات في بداية العلاج بين المجموعتين وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل رقم (47) يبين التوزع النسبي لفئات مشعر شدة توسع الشعريات في بداية العلاج بين مجموعتي الدراسة

2.2.4. توسع الشعريات أثناء المعالجة:

الجدول رقم (22): التكرارات والنسب المئوية لتوسع الشعريات أثناء المعالجة وفقاً لمجموعتي العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات مشعر شدة توسع الشعريات أثناء المعالجة بين المجموعتين

الزيارة	شدة توسع الشعريات		نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين5%	هلام المترونيدازول0.8%		Chi-Square	P-Value
بعد الأسبوع الثاني	غائبة	العدد	7	9	**16**	1.317	0.725
		النسبة المئوية	35.0%	45.0%	**40.0%**		
	خفيفة	العدد	8	7	**15**		
		النسبة المئوية	40.0%	35.0%	**37.5%**		
	متوسطة	العدد	4	2	**6**		
		النسبة المئوية	20.0%	10.0%	**15.0%**		
	شديدة	العدد	1	2	**3**		
		النسبة المئوية	5.0%	10.0%	**7.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		
بعد الأسبوع السادس	غائبة	العدد	7	9	**16**	1.317	0.725
		النسبة المئوية	35.0%	45.0%	**40.0%**		
	خفيفة	العدد	8	7	**15**		
		النسبة المئوية	40.0%	35.0%	**37.5%**		
	متوسطة	العدد	4	2	**6**		
		النسبة المئوية	20.0%	10.0%	**15.0%**		
	شديدة	العدد	1	2	**3**		
		النسبة المئوية	5.0%	10.0%	**7.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

الملاحظ أن النسب لم تختلف في الأسابيع 2 و6 وكذلك بالمتابعة بعد 12 اسبوع وبالتالي فالعلاجان غير فعالين في توسع الشعريات.

5 .الآثار الجانبية:

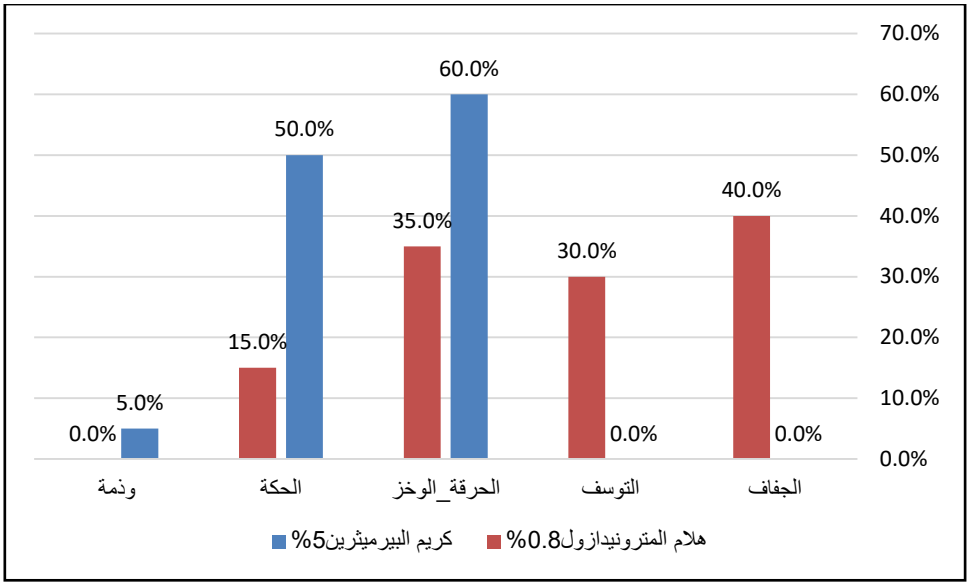
الجدول رقم (23): التكرارات والنسب المئوية للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الآثار الجانبية بين المجموعتين

			العلاج الموضعي المطبق		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين 5%	هلام المترونيدازول 0.8%		Chi-Square	P-Value
الجفاف	لا	العدد	20	12	**32**	10.000[a]	0.001
		النسبة المئوية	100.0%	60.0%	**80.0%**		
	نعم	العدد	0	8	**8**		
		النسبة المئوية	0.0%	40.0%	**20.0%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		
التوسف	لا	العدد	20	14	**34**	7.059[a]	0.008
		النسبة المئوية	100.0%	70.0%	**85.0%**		
	نعم	العدد	0	6	**6**		
		النسبة المئوية	0.0%	30.0%	**15.0%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		
الحرقة أو الوخز	لا	العدد	8	13	**21**	2.506[a]	0.113
		النسبة المئوية	40.0%	65.0%	**52.5%**		
	نعم	العدد	12	7	**19**		
		النسبة المئوية	60.0%	35.0%	**47.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		
الحكة	لا	العدد	10	17	**27**	5.584[a]	0.018
		النسبة المئوية	50.0%	85.0%	**67.5%**		
	نعم	العدد	10	3	**13**		
		النسبة المئوية	50.0%	15.0%	**32.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

وذمة	لا	العدد	19	20	**39**	1.026[a]	0.311
		النسبة المئوية	95.0%	100.0%	**97.5%**		
	نعم	العدد	1	0	**1**		
		النسبة المئوية	5.0%	0.0%	**2.5%**		
المجموع		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

من الجدول السابق:

1. **الجفاف:** نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P–Value= 0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05)، أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الجفاف بين مجموعتي العلاج وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05).
2. **التوسف:** نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P–Value= 0.008) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05)، أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات التوسف بين مجموعتي العلاج وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05).
3. **الحرقة أو الوخز:** نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P–Value= 0.113) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الحرقة أو الوخز بين مجموعتي العلاج وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05).
4. **الحكة:** نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P–Value= 0.018) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05)، أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الحكة بين مجموعتي العلاج وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05).
5. **وذمة:** نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P–Value= 0.311) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الوذمة بين مجموعتي العلاج وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05).



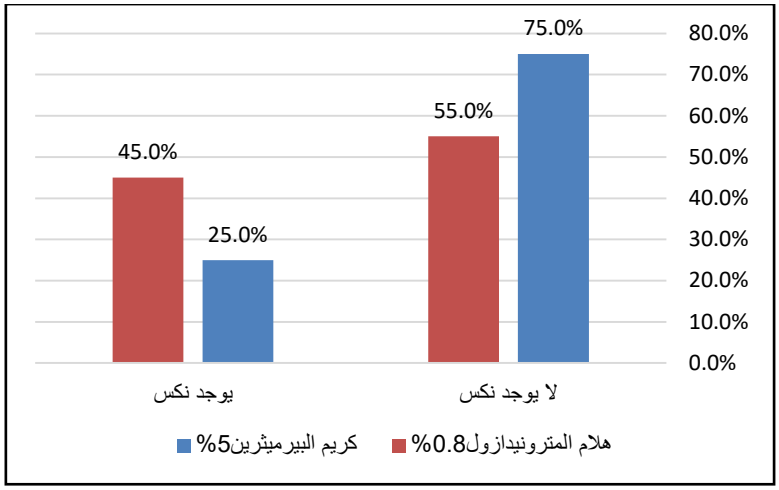
الشكل رقم (48): النسب المئوية للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج

6 .النكس:

الجدول رقم (24): التكرارات والنسب المئوية للنكس وفقاً لمجموعتي العلاج، ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات النكس بين المجموعتين

			العلاج الموضعي المطبق		المجموع	Chi-Square Tests	
			كريم البيرميثرين5%	هلام المترونيدازول0.8%		Chi-Square	P-Value
النكس	لا يوجد نكس	العدد	15	11	**26**	1.758	0.185
		النسبة المئوية	75.0%	55.0%	**65.0%**		
	يوجد نكس	العدد	5	9	**14**		
		النسبة المئوية	25.0%	45.0%	**35.0%**		
Total		العدد	**20**	**20**	**40**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

من الجدول السابق نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.185) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النكس بين مجموعتي العلاج وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05).



الشكل رقم (49): النسبة المئوية للنكس وفقاً لمجموعتي العلاج

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية

1-دراسة قام بها **Koçaka *et al*.** في تركيا نُشرت في عام 2002 بعنوان: [19]

Permethrin 5% Cream versus Metronidazole 0.75% Gel for the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study

الباحثون:

Koçak M, Yağli S, Vahapoğ lu G, Ekşioğlu M.

جدول (25) : مقارنة مع دراسة Koçaka *et al*.

	دراسة Koçaka *et al*	دراستنا
عدد المرضى	شملت 63 مريضاً موزعين على ثلاث مجموعات: 23 مريضاً عولجوا بكريم البيرميثرين 5%، و20 مريضاً عولجوا بجل المترونيدازول 0,75%، و20 مريضاً في مجموعة دواء الغفل(PLACEBO).	شملت 40 مريضاً موزعين على مجموعتين: 20 مريضاً عولجوا بكريم البيرميثرين 5%، و 20 مريضاً عولجوا بجل المترونيدازول 0,8%.
الشكل السريري	مرضى لديهم 10 آفات (حطاطات أو بثرات) على الأقل (أي مرضى الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة والشديدة)	مرضى الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة والمتوسطة والشديدة
العمر	20–80 سنة، والمتوسط الحسابي:51	30–70 سنة، والمتوسط الحسابي:46,25
الجنس	48 إناثاً (76,19%)، 15 ذكوراً (23,9%)	32 إناثاً (80%)، 8 ذكوراً (20%)
طريقة التطبيق ومدة العلاج:	طُبّق البيرميثرين والمترونيدازول مرتين يومياً مع واقٍ شمسي، لمدة شهرين.	طُبّق البيرميثرين والمترونيدازول مرتين يومياً مع واقٍ شمسي، لمدة 3 أشهر.
تقييم العلاج بحسب المشعرات: ▪ **مشعر الحطاطات**	كل من البيرميثرين والمترونيدازول فعال في إنقاص متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج. ✓ فكان متوسط عدد الحطاطات في مجموعة البيرميثرين قبل العلاج 6,04 وأصبح بعد انتهاء العلاج 1,73. ✓ ومتوسط عدد الحطاطات في مجموعة المترونيدازول قبل العلاج 8 وأصبح بعد انتهاء العلاج 2,9.	كل من البيرميثرين والمترونيدازول فعال في إنقاص متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج. ✓ فكان متوسط عدد الحطاطات في مجموعة البيرميثرين قبل العلاج 8,35 وأصبح بعد انتهاء العلاج 0,65. ✓ ومتوسط عدد الحطاطات في مجموعة المترونيدازول قبل العلاج 8,90 وأصبح بعد انتهاء العلاج

	دراسة Koçaka *et al*	دراستنا
	وكانت قيمة P–Value (P=0,12) أي أكبر من 0,05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج بين مجموعتي العلاج، لكن كل منهما كان أفضل من الغفل.	.0,75 وكانت قيمة P–Value (P=0,78) أكبر من 0,05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج بين مجموعتي العلاج.
▪ **مشعر البثرات**	كان المترونيدازول فعالاً في إنقاص متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج: فكان متوسط عدد البثرات في مجموعة المترونيدازول قبل العلاج 4,90 وأصبح بعد انتهاء العلاج 2,40. أما البيرميثرين لم يكن فعالاً على البثرات: فكان متوسط عدد البثرات في مجموعة البيرميثرين قبل العلاج 2,30 وأصبح بعد انتهاء العلاج 0,56. وكانت قيمة P–Value (P=0,029) أي أصغر من 0,05 وبالتالي هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج بين مجموعتي العلاج، لكن كل منهما كان أفضل من الغفل.	كل من البيرميثرين والمترونيدازول فعال في إنقاص متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج. فكان متوسط عدد البثرات في مجموعة المترونيدازول قبل العلاج 5,10 وأصبح بعد انتهاء العلاج 0,3. و متوسط عدد البثرات في مجموعة البيرميثرين كان قبل العلاج 4,75 وأصبح بعد انتهاء العلاج 0,5. وكانت قيمة P–Value (P=0,615) أي أكبر من 0,05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج بين مجموعتي العلاج.
▪ **مشعر الحمامى**	كل من البيرميثرين والمترونيدازول فعال في تحسن الحمامى بحسب مشعر شدة الحمامى، ولم يكن هناك فرق إحصائي بين البيرميثرين والمترونيدازول من حيث الفعالية لكن كل منهما أفضل من الغفل.	كل من البيرميثرين والمترونيدازول فعال في تحسن الحمامى بحسب مشعر شدة الحمامى، ولم يكن هناك فرق إحصائي بينهما من حيث الفعالية.
▪ **مشعر توسع الشعريات**	لم يُظهر أي من العلاجين تأثيراً في توسع الشعريات.	لم يُظهر أي من العلاجين تأثيراً في توسع الشعريات.

	دراسة ***Koçaka et a*** l	دراستنا
التأثيرات الجانبية:	لم يُسجل أي اختلاط موضعي لأي من الأدوية المطبّقة.	جفاف (في مجموعة المترونيدازول فقط بنسبة40%)، توسف (في مجموعة المترونيدازول فقط بنسبة 30%)، حرقة أو وخز (60% في مجموعة البيرميثرين، و 35% في مجموعة المترونيدازول)، حكة (50% في مجموعة البيرميثرين، و 15% في مجموعة المترونيدازول)، وذمة وجه(5% في مجموعة البيرميثرين فقط). وجميعها كانت جيدة التحمل ولم تؤدِّ إلى انسحاب أي مريض من الدراسة.
النكس	لم يُدرس النكس.	تبين من خلال دراسة النكس بعد شهر أن نسبة حالات النكس في مجموعة البيرميثرين 25% أما في المجموعة الثانية 45%، وكانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.185) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النكس بين المجموعتين وذلك عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05).

2- دراسة قام بها *Mostafa et al.* في مصر نُشرت عام 2009 بعنوان: [20]

Comparative study of some treatment modalities of rosacea.

الباحثون:

Mostafa FF, El Harras MA, Gomaa SM, Al Mokadem S, Nassar AA, Abdel Gawad EH.

تمت المقارنة هنا بين ثلاثة أدوية: كريم الأزيليك أسيد 20%، وجل المترونيدازول 0,75%، و كريم البيرميثرين 5%. وقُسم 24 مريضاً دخلوا في الدراسة إلى ثلاث مجموعات (8 مرضى بكل مجموعة) بحيث تطبّق كل مجموعة دوائين مختلفين على نصفي الوجه.

نأخذ ذراع مقارنة جل المترونيدازول مع كريم البيرميثرين :

جدول (26): مقارنة مع دراسة *Mostafa et al.*

	دراسة ***Mostafa et al***	دراستنا
نوع الدراسة	دراسة مقارنة تجريبية عشوائية ثنائية التعمية.	دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معمّاة.
عدد المرضى	24 مريضاً قُسموا إلى 48 نصفَ وجه، بحيث كل مجموعة (مؤلفة من 8 مرضى) تطبّق دوائين مختلفين على نصفي الوجه. وبالتالي أصبح هنالك 16 نصفَ وجه لكل دواء. أي 16 نصفَ وجه للمترونيدازول 0,75%، و 16 نصفَ وجه للبيرميثرين5%	شملت 40 مريضاً موزعين على مجموعتين: 20 مريض عولجوا بكريم البيرميثرين 5%، و 20 مريضاً عولجوا بجل المترونيدازول 0,8%.
العمر	42–61 سنة، والمتوسط الحسابي: 51.08	30–70 سنة، والمتوسط الحسابي: 46,25
الجنس	23 إناثاً (95,8%)، 1 ذكور (4,16%)	32 إناثاً (80%)، 8 ذكوراً (20%)
طريقة التطبيق ومدة العلاج:	تم تطبيق كل من المترونيدازول والبيرميثرين مرتين يومياً مع واقٍ شمسي، لمدة 15 اسبوعاً.	تم تطبيق كل من الدوائين مرتين يومياً مع واقٍ شمسي، لمدة 3 أشهر.
تقييم العلاج بحسب المشعرات:		
▪ **مشعر الحطاطات والبثرات**	فعالية متشابهة للدوائين على الآفات الالتهابية.	فعالية متشابهة للدوائين على الآفات الالتهابية.
▪ **مشعر الحمامى**	فعالية متشابهة للدوائين على شدة الحمامى.	فعالية متشابهة للدوائين على شدة الحمامى.
التأثيرات الجانبية:	بالنسبة للبيرميثرين: حكة(37,5%)، حرقة (31,25%)، وذمة(43,75%)، وسوف (50%). وللمترونيدازول: حكة(31,25%)، حرقة(25%) وذمة (25%)، وسوف(31,25%). كانت معظمها محتملة وعابرة ولم تؤدِّ إلى انسحاب أي مريض من الدراسة.	جفاف (في مجموعة المترونيدازول فقط بنسبة40%)، توسف (في مجموعة المترونيدازول فقط بنسبة 30%)، حرقة أو وخز (60% في مجموعة البيرميثرين، و 35% في مجموعة المترونيدازول)، حكة (50% في مجموعة البيرميثرين، و 15% في مجموعة المترونيدازول)، وذمة وجه(5% في مجموعة البيرميثرين فقط). وجميعها كانت جيدة التحمل ولم تؤدِّ إلى انسحاب أي مريض من الدراسة.

	Mostafa *et al*	دراستنا
النكس	دُرس النكس شهرياً بعد انتهاء العلاج لمدة 6 أشهر بحسب وسيط الآفات الالتهابية والحمامى. الوسيط في الآفات الالتهابية لدى مجموعة البيرميثرين 3,25 وفي مجموعة المترونيدازول 3,28 فلم يكن هنالك فروق إحصائية بين تكرارات وسيط الحطاطات والبثرات بين البيرميثرين والمترونيدازول في دراسة النكس. أما وسيط شدة الحمامى لدى مجموعة البيرميثرين 1,33 وفي مجموعة المترونيدازول 1,328 فلم يكن هنالك فروق إحصائية بين تكرارات وسيط الحمامى بين البيرميثرين والمترونيدازول في دراسة النكس.	دُرس النكس بعد شهر من حيث ارتفاع قيمة أي رقم من أرقام المشعرات الأربعى المدروسة، وكانت نسبة حالات النكس في مجموعة البيرميثرين25% أما في المجموعة الثانية 45%، وكانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.185) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النكس بين مجموعتي العلاج.

3- دراسة قام بها Raoufinejad *et al.* في إيران ونشرت عام 2016 بعنوان: [13]

Efficacy and safety of permethrin 5% topical gel vs. placebo for rosacea: a double-blind randomized controlled clinical trial

الباحثون:

Raoufinejad K, Mansouri P, Rajabi M, Naraghi Z, Jebraeili R

تمت في هذه الدراسة المقارنة بين جل البيرميثرين 5% والدواء الغفل في علاج الوردية الحطاطية البثرية بحيث يطبق أحد العلاجين على نصف الوجه والعلاج الثاني على نصف الوجه الآخر.

نأخذ النصف المعالج بالبيرميثرين للمقارنة مع دراستنا (ذراع البيرميثرين من دراستنا):

جدول (27): مقارنة مع دراسة Raoufinejad *et al*.

	دراسة Raoufinejad *et al*.	دراستنا
نوع الدراسة	دراسة تجريبية عشوائية ثنائية التعمية مضبوطة بشاهد.	دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معمّاة.
عدد المرضى	دخل الدراسة 34 مريضاً، 10مرضى فشلوا باتباع التوصيات، و 4 مرضى انسحبوا بسبب التأثيرات الجانبية. وبذلك أتم الدراسة 20 مريضاً طبقوا جل البيرميثرين 5% على نصف وجه والدواء الغفل على نصف الوجه الآخر.	شملت 40 مريضاً موزعين على مجموعتين: 20 مريضاً عولجوا بكريم البيرميثرين 5%، و 20 مريضاً عولجوا بجل المترونيدازول 0,8%.
الشكل السريري:	مرضى الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة إلى الشديدة الذين لديهم كثافة سوس الدويدية (Dd)≤ 5 سم2 في الخزعات المأخوذة من كلا نصفي الوجه بطريقة SSSB (Non-invasive Standard Skin Surface Biopsy)	مرضى الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة والمتوسطة والشديدة المشخصين سريرياً.
العمر	26-53 سنة، والمتوسط الحسابي: 42,2	30-70 سنة،والمتوسط الحسابي:46,25
الجنس	17 إناثاً(85%)، 3 ذكور(15%)	32 إناثاً (80%)، 8 ذكوراً (20%)
طريقة التطبيق ومدة العلاج:	تم تطبيق البيرميثرين مرتين يومياً مع واقٍ شمسي، لمدة 3 أشهر.	تم تطبيق البيرميثرين مرتين يومياً مع واقٍ شمسي، لمدة 3 أشهر.
تقييم العلاج بحسب : ▪ **مشعر شدة الحطاطات والبثرات**	فعالية في تحسن الحطاطات والبثرات. حيث دُرس المرضى بحسب مشعر شدة الآفات (غائب، خفيف، متوسط، شديد) سويةً. قبل العلاج كان المرضى كما يلي: 10% غائب، 25% خفيف، 40% متوسط، و 25% شديد. وبعد انتهاء العلاج أصبحوا بالتوزع التالي: 55% غائب، 45% خفيف.	فعال في تحسن الحطاطات والبثرات. حيث دُرس المرضى بحسب مشعر شدة لكل نوع من الآفات على حدة. قبل العلاج بالبيرميثرين بالنسبة للحطاطات: كان 55% من المرضى ضمن فئة الشدة الخفيفة، و40% متوسطة، و 5% شديدة. وبعد انتهاء العلاج أصبحوا: 90% غائبة، و10% خفيفة. وبالنسبة للبثرات كانت: 35%غائبة، و45% خفيفة، و 15% متوسطة، و5% شديدة. وبعد انتهاء العلاج أصبحوا:75% غائب، و25 % خفيف.

	دراسة Raoufinejad *et al.*	دراستنا
▪ **مشعر الحمامى**	فعال في تحسن الحمامى. توزع المرضى بحسب شدة الحمامى قبل العلاج: 20% غائبة، 45%خفيفة، 25% متوسطة، و10% شديدة. وبعد انتهاء العلاج بالبيرميثرين: 65% غائبة، و 35% خفيفة.	فعال في تحسن الحمامى. توزع المرضى بحسب شدة الحمامى قبل العلاج: 55%خفيفة، 45% متوسطة، و5 %شديدة. وبعد انتهاء العلاج بالبيرميثرين: 70% غائبة، و 30% خفيفة.
▪ **مشعر توسع الشعريات**	لم يكن هنالك فروق ذات دلالة إحصائية بالنسبة لتحسن مشعر التوسع بين مجموعة البيرميثرين ومجموعة الدواء الغفل.	لم يظهر البيرميثرين أي تحسن في مشعر توسع الشعريات لدى المرضى.
▪ **بحسب كثافة سوس الدويدية (Demodex density) في الخزعة**	تحسن في وسيط كثافة سوس الدويدية الجريبية بعد انتهاء العلاج بالبيرميثرين.	لم تُدرس في دراستنا.
التأثيرات الجانبية:	تم تسجيل 71عرضاً جانبياً لـ34 مريض ونُسب منها 53,5% للبيرميثرين. انسحب 4 مرضى بسبب التأثيرات الجانبية. وكانت التأثيرات الجانبية الأكثر حدوثاً بسبب البيرميثرين هي: الجفاف (31,6%)، الحرقة أو الوخز (13,2%)، الحكة(13,2%)، وسوف(10,5%)، حمامى(10,5%)، بثرات (7,9%)، حطاطات(5,3%)، خدر(5,3%)، وذمة(2,6%). وكانت خفيفة الشدة في الأغلب (Mild,Level1).	لم يسجل جفاف أو توسف لدى مرضى مجموعة البيرميثرين، سُجلت التأثيرات التالية: حرقة أو وخز (60%)، حكة (50%)، وذمة وجه(5%). وجميعها كانت جيدة التحمل ولم تؤدِّ إلى انسحاب أي مريض من الدراسة.

4- دراسة قام بها *et al.* Chia-Han YEH في تايوان نُشرت عام 2022 بعنوان: [21]

Topical Metronidazole Versus Ivermectin for Low-density *Demodex* Rosacea: A Rater-blinded, Randomized, Split-face Trial

الباحثون:

Marvin Chia-Han YEH, Jerry TSAI, Yu-Chen HUANG and Hsiao-Han WANG.

تمت المقارنة هنا بين كريم الإيفرمكتين والمترونيدازول الموضعي في علاج الوردية ذات الكثافة المنخفضة لسوس الدويدية الجريبية.

جدول (28): مقارنة مع دراسة *et al.* Chia-Han YEH

	دراسة *et al.* Chia-Han YEH	دراستنا
نوع الدراسة	دراسة مقارنة تجريبية عشوائية معمّاة بالنسبة للطبيب.	دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معمّاة.
عدد المرضى	شملت 33 مريضاً موزعين عشوائياً. وانسحب مريضان لاصابتهم بإنتان COVID_19.	شملت 40 مريضاً موزعين على مجموعتين: 20 مريضاً عولجوا بكريم البيرميثرين 5%، و 20 مريضاً عولجوا بجل المترونيدازول 0,8%.
العمر	20 - > 60 سنة، والمتوسط الحسابي:33,9	30-70 سنة، والمتوسط الحسابي:46,25
الجنس	26 إناثاً (89,65%)، 3 ذكور (10,34%)	32 إناث(80%)، 8 ذكور (20%)
طريقة التطبيق ومدة العلاج:	تم تطبيق كل من المترونيدازول والايفرمكتين من قبل المريض على نصفي الوجه/ مرتين يومياً للمترونيدازول ومرة قبل النوم للايفرمكتين، لمدة 3 أشهر.	تم تطبيق كل من الدوائين مرتين يومياً مع واقٍ شمسي، لمدة 3 أشهر.
المشعرات المدروسة:	الحمامى المستمرة بحسب مشعر CEA Clinician's Erythema Assessment قيّمها الطبيب. والتوهج بحسب مشعر FAST (Flushing Assessment Tool) قيّمه المريض.	المشعرات الأربعة الرئيسية للوردية: الحمامى، توسع الشعريات، الحطاطات، والبثرات وقيّمهم الطبيب. بحسب سلّم شدة الوردية Rosacea severity rating
▪ **مشعر الحمامى**	فعالية متشابهة للدوائين بالنسبة لتحسن الحمامى بعد انتهاء العلاج.	فعالية متشابهة للدوائين بالنسبة لتحسن الحمامى بعد انتهاء العلاج.
▪ **مشعر التوهج**	الإيفرمكتين أكثر فعالية في تحسن الأعراض الشخصية كالحرارة والحكة والخشونة.	لم يُدرس.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج

تمّت هذه الدراسة على 40 مريضاً مصابين بالوردية الحطاطية البثرية وتم توزيعهم عشوائياً إلى مجموعتين:

- ضمت المجموعة الأولى 20 مريضاً طبقوا كريم البيرميثرين 5% مرتين يومياً لمدة 3 أشهر.
- وضمت المجموعة الثانية 20 مريضاً طبقوا جل المترونيدازول 0,8% مرتين يومياً لمدة 3 أشهر.

وقد كان توزع المرضى كما يلي:

بحسب الجنس:

بلغت نسبة الإناث في الدراسة 80% ونسبة الذكور 20%.

في المجموعة الأولى كانت نسبة الإناث 85%، أما الذكور 15% وفي المجموعة الثانية كانت نسبة الإناث 75%، والذكور 25%. فكانت نسبة الإناث أعلى من الذكور، وهذا يتفق مع دراسات عديدة أظهرت حدوث الوردية عند النساء بنسبة أكبر من الرجال. [36]

بحسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى بين 30 و 70 سنة، وكانت نسبة المرضى الذين أعمارهم بين 41 و 50 سنة هي الأعلى 42,5 %، وبين 30 و40 سنة 35%، وبذلك بلغت نسبة المرضى بين عمري 30 و50 77,5%.

أما الكهول بأعمار بين 51 و 60 سنة نسبتهم 15% وبين 61 و 70 سنة نسبتهم 7,5%. وهكذا تتفق نسب دراستنا مع الدراسات التي أظهرت بدء الوردية في منتصف العمر بين 30 و50 سنة وتنتشر بنسبة أقل عند الكهول. [6]

بحسب مدة المرض:

تراوحت مدة المرض عند مرضى الدراسة بين 3 أشهر و 3 سنوات، وكانت نسبة المرضى الذين عانوا من الوردية لمدة 3 لـ6 أشهر هي الأعلى 45%، تليها نسبة المرضى الذين عانوا من المرض لمدة 6أشهر لـ سنة 30%، ثم نسبة المرضى الذين تراوحت لديهم مدة المرض بين سنة لسنتين 20%، وكانت نسبة المرضى الذين تراوحت لديهم مدة المرض بين السنتين والثلاث سنوات 5%.

بحسب نمط الجلد اللوني:

كانت النسبة الأعلى من المرضى (80%) هي من النمط اللوني الثاني II، في حين كان 15% من المرضى من النمط اللوني الثالث III، و 5% منهم من النمط اللوني الأول I ، حيث تؤثر الوردية في الغالب على الأفراد ذوي البشرة الفاتحة (II و I) الحساسة للشمس. [6]

درسنا فعالية العلاج من خلال ملاحظة تحسن المشعرات السريرية الأربعة للوردية (الحمامى، الحطاطات، البثرات، وتوسع الشعريات) بحسب السّلّم العالمي لشدة الوردية. [33]

بالنسبة للحطاطات: كان العلاجان فعالين في تحسن عدد الحطاطات بعد ثلاثة أشهر، فقد تراجع متوسط عدد الحطاطات في مجموعة البيرميثرين من 8,35 إلى 0,65 ، وفي مجموعة المترونيدازول من 8,90 إلى 0,75، بدون فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الحطاطات في زيارات المتابعة أو في نهاية العلاج بين المجموعتين.

وكانت دراستنا متوافقة في ذلك مع دراسة **Koçaka *et al.* عام 2002** (حيث تمت مقارنة كريم البيرميثرين 5% مع هلام المترونيدازول 0,75% في الوردية الحطاطية البثرية بتطبيق كل منهما مرتين يومياً لمدة شهرين)، التي حدث فيها نقص هام في متوسط عدد الحطاطات في كلا المجموعتين بعد انتهاء العلاج، ولم يكن هنالك فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج بين المجموعتين.

بالنسبة للبثرات: كان العلاجان فعالين في تحسن عدد البثرات بعد ثلاثة أشهر، فقد تراجع متوسط عدد البثرات في مجموعة البيرميثرين من 4,75 إلى 0,5 ، وفي مجموعة المترونيدازول من 5,10 إلى 0,3 ، بدون فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد البثرات في زيارات المتابعة أو في نهاية العلاج بين المجموعتين.

وتختلف دراستنا بذلك مع دراسة **Koçaka *et al.*** التي كان فيها المترونيدازول فعالاً في إنقاص متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج. أما البيرميثرين فلم يكن فعالاً على البثرات، وسبب ذلك على الأرجح أن مدة العلاج كانت شهرين أما في دراستنا فقد استمر العلاج لثلاثة أشهر.

في دراسة **Raoufinejad *et al.*** عام **2016** (حيث تمت المقارنة بين جِل البيرميثرين 5% ودواء غفل في الوردية الحطاطية البثرية) كانت نسبة التحسن حسب مشعر شدة الوردية التابع لعدد الحطاطات والبثرات أقل من دراستنا التي أعطت النتائج الآتية: (90% غائبة و 10% خفيفة لمشعر الحطاطات و 75% غائبة و 25% خفيفة لمشعر البثرات). ومن المرجح أن يكون السبب أن نسبة المرضى لديهم من الحالة الشديدة قبل العلاج كانت 25% أما في دراستنا فإنّ 5% من المرضى فقط كان لديهم آفات شديدة.

<u>بالنسبة للحمامى:</u> فعالية متماثلة للدواءين في تحسن الحمامى في زيارات المتابعة وفي نهاية العلاج بعد مرور ثلاثة أشهر، إذ غابت الحمامى عند 30% وأصبحت خفيفة الشدة عند 70% لدى مرضى كلا المجموعتين بعد انتهاء العلاج.

وتتفق دراستنا بذلك مع نتائج الفعالية على الحمامى في دراسة **Koçaka *et al.*** ، ومع دراسة **Mostafa *et al.*** عام **2009** (حيث تمت المقارنة هنا بين ثلاثة أدوية: كريم الأزيليك أسيد 20%، وجل المترونيدازول 0,75%، و كريم البيرميثرين 5%) التي كان فيها كلٌّ من المترونيدازول والبيرميثرين فعالاً في تحسن الحمامى بعد 15 اسبوعاً من العلاج بدون أي فروق ذات دلالة إحصائية بينهما.

ومع دراسة **Raoufinejad *et al.*** التي أبدى البيرميثرين فيها فعالية على الحمامى، وكانت النسبة بحسب مشعر شدة الحمامى في نهاية العلاج 65% غائبة و 35% خفيفة بصورة مقاربة لدراستنا إذ أصبحت 70% غائبة، و 30% خفيفة بعد العلاج بالبيرميثرين.

في دراسة **Chia-Han YEH *et al.*** _وبما أن الإيفرمكتين يعمل أيضاً مضاداً طفيليّاً_ تمت مقارنته مع البيرميثرين (مشابهه من زمرة الأدوية المضادة للطفيليات) من دراستنا، وكان الإيفرمكتين فعالاً في تحسن الحمامى وأعراض التوهج مما يدل على دوره المضاد للالتهاب في الوردية. [53]

<u>بالنسبة لتوسع الشعريات:</u> لم يؤثر أي من العلاجين في توسع الشعريات سواء خلال زيارات المتابعة أو في نهاية العلاج. فكانت دراستنا بذلك متوافقة مع دراسة **Koçaka *et al.*** التي نشرت عام 2002 في تركيا بدون أي فعالية للبيرميثرين أو المترونيدازول على توسع الشعريات.

واختلفت مع دراسة **Raoufinejad *et al.*** التي أظهر فيها البيرميثرين تحسناً بسيطاً في توسع الشعريات لكن بدون فارق هام إحصائياً بالنسبة لهذا التحسن بين مجموعة البيرميثرين ومجموعة الدواء الغفل.

<u>بالنسبة للتأثيرات الجانبية:</u> ظهر الجفاف والتوسف لدى مرضى مجموعة المترونيدازول، فحدث الجفاف لدى 40% منهم والتوسف لدى 30%، أما حس الوخز أو الحرقة فلقد حدث عند كلا المجموعتين بنسبة 60% لمرضى مجموعة البيرميثرين وبنسبة 35% لمرضى مجموعة المترونيدازول. وحصلت الحكة لدى 50% من مرضى مجموعة البيرميثرين، بينما في المجموعة الثانية كانت بنسبة 15%. وحدثت وذمة وجه عند مريض واحد من مرضى مجموعة البيرميثرين، أي بنسبة 5% ولم تحدث عند مرضى مجموعة المترونيدازول.

ونلاحظ بذلك أن البيرميثرين الموضعي أكثر إحداثاً للحرقة والحكة والوذمة، بينما جل المترونيدازول أكثر إحداثاً للجفاف والتوسف. وكانت كل التأثيرات السابقة جيدة التحمل ولم تستدعِ إيقاف العلاج.

عند المقارنة مع دراسة **Mostafa *et al*** التي فصّلت في التأثيرات الجانبية، كان البيرميثرين أكثر إحداثاً للحكة والحرقة والوذمة وحتى الوسوف: حكة (37,5%)، حرقة (31,25%)، وذمة (43,75%)، وسوف(50%). بينما المترونيدازول أقل إحداثاً للتأثيرات السابقة: حكة (31,25%)، حرقة (25%) وذمة (25%)، وسوف(31,25%). وكانت كذلك معظمها محتملة وعابرة ولم تؤدِّ إلى انسحاب أي مريض من الدراسة.

وعند المقارنة مع دراسة **Raoufinejad *et al.*** لم تُسجل الحمامى في دراستنا كتأثير جانبي وقد يعود ذلك إلى اختلاف مادة الدواء(هلام – كريم) أو أن الحمامى في دراستهم هي من طبيعة الآلية الإمراضية للوردية نفسها.

تبين من خلال **<u>دراسة النكس</u>** (عند ارتفاع قيمة أي رقم من أرقام المشعرات الأربعة المدروسة) بعد شهر، أن نسبة حالات النكس في المجموعة الأولى 25% أما في المجموعة الثانية 45%، لكن لم يكن هنالك فروق ذات دلالات إحصائية بين تكرارات النكس في مجموعتي العلاج.

في دراسة **Mostafa *et al.*** دُرس النكس لمدة 6 أشهر بعد انتهاء العلاج، ولم يكن هنالك فروق هامة إحصائياً بين تكرارات الحمامى والآفات الالتهابية بعد 6 أشهر بين مجموعة البيرميثرين ومجموعة المترونيدازول.

صور بعض مرضى الدراسة:

قبل العلاج بالبيرميثرين

بعد العلاج بالبيرميثرين

قبل العلاج بالمترونيدازول

بعد العلاج بالمترونيدازول

قبل العلاج بالبيرميثرين **بعد العلاج بالبيرميثرين**

قبل العلاج بالمترونيدازول

بعد العلاج بالمترونيدازول

الخلاصة:

أدى تطبيق كريم البيرميثرين 5% مرتين يومياً لمدة ثلاثة أشهر إلى حدوث تحسن جيد جداً في الوردية الحطاطية البثرية، حيث تحسن مشعر شدة الحمامى ومشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات ومشعر الشدة بحسب عدد البثرات أيضاً، في حين لم يُحدث أي تحسن على توسع الشعريات. وكانت هذه الفعالية مشابهة لهلام المترونيدازول 0,8% الذي طُبق أيضاً مرتين يومياً لمدة ثلاثة أشهر. ولقد أظهر العلاج بالبيرميثرين تأثيرات جانبية كالحكة وحس الحرقة والوذمة لكنها كانت جيدة التحمل من قبل المرضى.

التوصيات:

- يمكن استخدام كريم البيرميثرين5% في علاج الوردية الحطاطية البثرية والحمامى مع علاج بديل فعال لتوسع الشعريات (بسبب عدم فائدته في التوسع) ، إذ أعطى البيرميثرين نتائج شفاء وتحسن مقاربة لهلام المترونيدازول 0,8% في علاج الوردية.
- إجراء دراسات لاحقة قد تعطي نتائج أسرع عند المشاركة مع أدوية جهازية.
- إجراء دراسات لاحقة متعددة المراكز تشمل عدد أكبر من المرضى لتعزيز النتائج.

References المراجع

1. van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med. 2017; 377: 1754–64.

2. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, *et al*. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol.2018;78:148–55.

3. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, *et al*. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel. Br J Dermatol.2020;182:1269–76.

4. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, *et al*. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. Br J Dermatol.2019;181:65–79.

5.Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, *et al*. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta- analysis. Br J Dermatol. 2018;179:282– 9.

6.Tan J, Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6 SUPPL.1):S27-S35.

7. Baldwin HE, Harper J, Baradaran S, *et al*. Erythema of rosacea affects health-related quality of life: results of a survey conducted in collaboration with the National Rosacea Society. Dermatol Ther (Heidelb).2019;9:725–34.

8. Halioua B, Cribier B, Frey M, *et al*. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol.2017;31:163–8.

9. Buechner SA. Rosacea: an update. Dermatology 2005; 210: 100–8.

10. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, *et al*. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol. 2017; 176: 465–71.

11. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol*. 2017;26(8):659-667.

12. Powell FC. Rosacea. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, *et al* (eds). Rook′s textbook of dermatology 9th edition. UK: WILEY Blackwell:2016. Vol 3 :p.91.1-91.18.

13. Raoufinejad K, Mansouri P, Rajabi M, *et al.* Efficacy and safety of permethrin 5% topical gel vs. placebo for rosacea: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2105-17.

14. Tapli D, Meinking LT, Porcelain SL: Permethrin 5% dermal cream: A new treatment for scabies. J Am Acad Dermatol 1986;15:995–1001.

15. Forstinger C, Kittler H, Binder M: Treatmentof rosacea-like demodicidosis with oral Ivermectin and topical permethrin cream. J Am Acad Dermatol 1999;41: 775–7.

16. Paasch U, Haustein UF: Management of endemic outbreaks of scabies with allethrin, permethrin and ivermectin. Int J Dermatol 2000;39:463–70.

17. Aronson IK, Rumsfield JA, West DP, *et al*. Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea. Drug Intell Clin Pharm. 1987;21:346–51.

18. Fararjeh M, Mohammad MK, Bustanji Y, *et al*. Evaluation of immunosuppression induced by metronidazole in Balb/c mice and human peripheral blood lymphocytes. *Int Immunopharmacol*. 2008;8:341–50.

19. Koçak M, Yağli S, Vahapoğlu G, *et al*. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology*. 2002;205(3):265-70.

20. Mostafa FF, El Harras MA, Gomaa SM, *et al*. Comparative study of some treatment modalities of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(1):22-8.

21. Yeh MC, Tsai J, Huang YC, *et al*. Topical Metronidazole Versus Ivermectin for Low-density Demodex Rosacea: A Rater-blinded, Randomized, Split-face Trial. *Acta Derm Venereol*. 2022; 102: adv 00811.

22. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, *et al*. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. J Investig Dermatology Symp Proc. 2011; 15: 2-11.

23. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tanghetti E, *et al*. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. Cutis. 2013;91(3 suppl):1-8.

24. Huynh TT. Burden of Disease: the psychosocial impact of rosacea on a patient's quality of life. Am Heal Drug Benefits. 2013;6(6):348-54.

25. Van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, *et al*. Rosacea: new concepts in classification and treatment. Am J Clin Dermatol. 2021;22:457– 65.

26. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, *et al*. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;46:584–7.

27. Powell FC. Rosacea: Diagnosis and Management. New York: Informa Healthcare USA; 2009.

28. Cribier B. Medical history of the representation of rosacea in the 19th century. J Am Acad Dermatol 2013;69:S2–4.

29. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, *et al*. National Rosacea Society Expert Committee. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004;50:907–12.

30. Powell FC. Clinical practice: rosacea. N Engl J Med 2005;352:793–803.

31. Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(5):419-23.

32. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol. 2017;176(2):431-38.

33. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, *et al*. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2018;78(1):148-55.

34. Abram K, Slim H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. Acta Derm Venereol 2010;90:269–73.

35. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. J Am Acad Dermatol 2010;63:33–9.

36. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, *et al*. A study of the epidemiology of rosacea. Br J Dermatol 2012;167:598–605.

37. Doe PT, Asiedu A, Acheampong JW, *et al*. Skin diseases in Ghana and the UK. Int J Dermatol 2001;40:323–6.

38. Wang YA, James WD. Update on rosacea classification and its controversies. Cutis. 2019 Jul;104(1):70-3.

39. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, *et al*. Risk of rosacea in patients with diabetes using insulin or oral antidiabetic drugs. J Invest Dermatol. 2013;133:2790-3.

40. Bae YI, Yun SJ, Lee JB, *et al*. Clinical evaluation of 168 Korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. Ann Dermatol 2009;21:243–9.

41. Helfrich YR, Maier LE, Cui Y, *et al*. Clinical, histologic, and molecular analysis of differences between erythematotelangiectatic rosacea and telangiectatic photoaging. JAMA Dermatol 2015;151:825–36.

42. Ballaun C, Weninger W, Uthman A, *et al*. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. J Invest Dermatol 1995;104:7–10.

43. Wlaschek M, Briviba K, Stricklin GP, *et al.* Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase. J Invest Dermatol 1995;104:194–8.

44. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Sci. 2009;55:77-81.

45. Bonner E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. J Am Acad Dermatol 1993;28:443–8.

46. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case control study using standardised skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993;128:650-9.

47. Zhao YE, Wu LP, Peng Y, *et al*. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. Arch Dermatol 2010;146:896–902.

48. Lacey N, Ní Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites – commensals, parasites or mutualistic organisms? Dermatology 2011;222:128–30.

49. Turgut Erdemir A, Gurel MS, Koku Aksu AE, *et al*. Demodex mites in acne rosacea: reflectance confocal microscopic study. *Australas J Dermatol*. 2017;58(2): e26-e30.

50. Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, *et al*. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with

papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(5):441-4.

51. Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:19–28.

52. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, *et al*. Miterelated bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol 2007;157:474–81.

53. Gold LS, Kircik L, Fowler J, *et al*. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized double-blind vehicle controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol 2014;13:316–23.

54. Antille C, Saurat JH, Lubbe J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. Arch Dermatol 2004;140:457–60.

55. Viera AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. J Am Acad Dermatol 2013;69(6 Suppl. 1);S36–41.

56. Jørgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R, *et al*. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017 May 23.

57. Steinhoff M, Schmelz M, Schauber J. Facial erythema of rosacea—aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):579-86.

58. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea is a disease of cathelicidins and skin innate immunity. J Investig Dermatol Symp Proc 2011;15:12–5.

59. Koller B, Muller-Wiefel AS, Rupec R,*et al.* Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. PLoS One. 2011;6:e16594.

60. Buhl T, Sulk M, Nowak P, *et al*. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. *J Invest Dermatol*. 2015;135(9):2198-2208.

61. Rufli T, Büchner SA. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of Demodex folliculorum. *Dermatologica*. 1984;169(1):1-5.

62. Brown TT, Choi E-YK, Thomas DG, *et al*. Comparative analysis of rosacea and cutaneous lupus erythematosus: histopathologic features, T-cell subsets, and plasmacytoid dendritic cells. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):100-7.

63. Guzman-Sanchez DA, Ishiuji Y, Patel T, *et al*. Enhanced blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol 2007;57:800–5.

64. Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. Acta Derm Venereol (Stockh) 1999;79:460–1.

65. Dirshka T, Tronnier H, Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. Br J Dermatol 2004;150:1136–41.

66. Dahl MV. Pathogenesis of rosacea. Adv Dermatol 2001;17:29–45.

67. Ní Raghallaigh S, Bender K, Lacey N, *et al*. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea. Br J Dermatol 2012;166:279–87.

68. Ní Raghallaigh S, Powell FC. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. Br J Dermatol 2014;117:259–66.

69. Steinhoff M, Buddenkotte J. Rosacea. In: Kang S, Amagal M, Bruckner AL, *et al* (eds). Fitzpatrick′s Dermatology in General Medicine 9th edition. USA: McGraw-Hill Education: 2019. Vol 1 : p.1419-43.

70. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. J Am Acad Dermatol. 2004;51: 499–512.

71. Weinkle AP, Doktor V, Emer J. Update on the Management of Rosacea. *Plast Surg Nurs*. 2015;35(4):184-202.

72. Powell FC, Raghallaigh SN. Rosacea and Related Disorders. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). Dermatology 4th edition. USA: Elsevier: 2018. Vol 1:p. 604-13

73. Goldgar C, Keahey DJ, Houchins J. Treatment options for acne rosacea. Am Fam physician. 2009;80(5): 461-8.

74. Steinhoff M, Schauber J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol 2013;69(6 Suppl. 1):S15–26.

75. Roberts JO, Ward CM. Rhinophyma. J R Soc Med 1985;78:678–81.

76. Li W-Q, Zhang M, Danby FW, *et al*. Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US. Br J Cancer 2015;113:520–3.

77. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004;51(3):327–41.

78. Darier M. Des (tuberculides) cutane´es. Ann Dermatol Syphiligr 1896;7:1431–6, 3rd series.

79. Snapp RH. Lewandowsky's rosacea-like eruption; a clinical study. J Invest Dermatol 1949;13(4):175-90.

80. Helm KF, Menz J, Gibson LE, et al. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. J Am Acad Dermatol 1991;25:1038–43.

81. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, *et al*. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;50(6):907-12.

82. Schewach-Millet M, Shpiro D, Trau H. Granulomatous rosacea. J Am Acad Dermatol 1988;18(6):1362–3.

83. Mullanax MG, Kierland RR. Granulomatous rosacea. Arch Dermatol 1970;101: 206–11.

84. Rocas D, Kanitakis J. Lupus miliaris disseminates faciei: report of a new case and brief literature review Dermatol Online J 2013;19(3):4.

85. Mayr-Kanha¨user S, Kra¨nke B, Kaddu S, *et al*. Resolution of granulomatous rosacea after eradication of Helicobacter pylori with clarithromycin, metronidazole and pantoprazole. Eur J Gastroenterol Hepatol.2001;13(11):1379-83.

86. Patrinely JR, Font RL, Anderson RL. Granulomatous acne rosacea of the eyelids. Arch Ophthalmol 1990;108(4):561-3.

87. Webster G, Del Rosso JQ. Anti-inflammatory activity of tetracyclines. Dermatol Clin 2007;25(2):133–5.

88. Sánchez JL, Berlingeri-Ramos AC, Dueño DV. Granulomatous rosacea. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(1):6-9.

89. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:1336–43.

90. Sadick H, Goepel B, Bersch C , *et al*. Rhinophyma: diagnosis and treatment options for a disfiguring tumor of the nose. *Ann Plast Surg*. 2008;61(1):114-20.

91. Saleem MD, Wilkin JK. Evaluating and Optimizing the Diagnosis of Erythematotelangiectatic Rosacea. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):127-134.

92. Maarouf M, Saberian C, Lio PA, *et al*. Head-and-neck dermatitis: Diagnostic difficulties and management pearls. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):748-53.

93. Cotterill JA. Perioral dermatitis. Br J Dermatol 1979;101:259–62.

94. Guin JD. Complications of topical hydrocortisone. J Am Acad Dermatol 1981;4:417–22.

95. Laugier P, Gilardi S. Chronic erythematous oedema of the upper face (Degos): Morbihan disease. Ann Dermatol Vénéréol 1981;108:507–13.

96. Johnson SM, Berg A, Barr C. Recognizing rosacea: tips on differential diagnosis. J Drugs Dermatol. 2019;18:888– 94.

97. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, *et al*. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: a nationwide case control study from Taiwan. J Am Acad Dermatol 2015;73:249–54.

98. Egeberg A, Ashina M, Gaist D, *et al*. Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: a population-based cohort study. J Am Acad Dermatol 2017;76:454–8.

99. Egeberg MD, Hansen PR, Gislason GH, *et al*. Patients with rosacea have increased risk of dementia. Ann Neurol 2016;79:921–8.

100. Vera N, Patel NU, Seminario-Vidal L. Rosacea Comorbidities. *Dermal Clin*. 2018;36(2): 115-22.

101. Egeberg A, Fowler JF, Gislason GH, *et al.* Rosacea and risk of cancer in Denmark. Cancer Epidemiol 2017;47:76-80.

102. Brennan K, Charles A. An update on the blood vessel in migraine. Curr Opin Neurol 2010;23:266-74.

103. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, *et al*. Rosacea and gastrointestinal disorders: a populationbased cohort study. Br J Dermatol 2017;176:100–6.

104. Chang ALS, Raber I, Xu J, *et al*. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. J Invest Dermatol 2015;135:1548–55.

105. Spoendlin J, Karatas G, Furlano RI, *et al.* Rosacea in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a population-based case-control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):680-7.

106. Kota SK, Meher LK, Kota SK, *et al*. Implications of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):402-12.

107. Melnik BC. Endoplasmic reticulum stress: key promoter of rosacea pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2014; 23(12):868-73.

108. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, *et al*. Exploring the association between rosacea and Parkinson Disease: a Danish nationwide cohort study. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):529-34.

109. Del Rosso JQ. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers and photoprotectants. Cutis 2005;75:17–21.

110. Del Rosso JQ, Baum EW. Comprehensive medical management of rosacea: an interim study report and literature review. J Clin Aesthet Dermatol 2008;1:20–5.

111. Nowicka D, Chilicka K, Dzieńdziora-Urbińska I, *et al*. Skincare in Rosacea from the Cosmetologist's Perspective: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;12(1):115.

112. Bhat YJ, Manzoor S, Qayoom S. Steroid-induced rosacea: a clinical study of 200 patients. Indian J Dermatol. 2011 Jan;56(1):30-2.

113. Fowler J, Jackson M, Moore A. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol . 2013;12:650–6

114. Oxymetazoline cream (Rhofade) for rosacea. Med Lett Drugs Ther 2017;59:84–8.

115. Fowler J, Jarratt M, Moore A, *et al*. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0,5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. Br J Dermatol. 2012;166:633–641.

116. Pietschke K, Schaller M. Long-term management of distinct facial flushing and persistent erythema of rosacea by treatment with carvedilol. J Dermatolog Treat. 2017:1-4.

117. Eggertsen R, Sivertsson R, Andren L, *et al*. Acute and longterm hemodynamic effects of carvedilol, a combined beta-adrenoceptor blocking and precapillary vasodilating agent, in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol. 1987;
10 (Suppl 11):S97–S100.

118. Hsu CC, Lee JY. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a nonselective beta-adrenergic blocker. J Am Acad Dermatol 2012;67:491-3.

119. Wilkin JK. Effect of subdepressor clonidine on flushing reaction in rosacea. Change in malar thermal circulation index during provoked flushing reaction. Arch Dermatol 1983;119:211-4.

120. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, *et al*. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. Dermatology. 2015;230(4):299-301.

121. Schaller M, Kemény L, Havlickova B, *et al*. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. J Am Acad Dermatol. 2020;82:336–43.

122. Trumbore MW, Goldstein JA, Gurge RM. Treatment of papulopustular rosacea with sodium sulfacetamide 10% – sulfur 5% emollient foam
J Drugs Dermatol. 2009;8(3):299–304.

123. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV . Tacrolimus effect on rosacea. J Am Acad Dermatol.2004;50:107-8.

124. Ferrari A, Diehl C. Evaluation of the efficacy and tolerance of a topical gel with 4% quassia extract in the treatment of rosacea. J Clin Pharmacol. 2012;52(1):84–8.

125. ALThieb D. Efficacy of a Topical cream with 4% Quassia amara extract for the Treatment of Papulopustular rosacea. Master dissertation, Damascus University, Damascus.(2018).

126. Schlesinger TE, Powell CR. Efficacy and tolerability of low molecular weight hyaluronic acid sodium salt 0.2% cream in rosacea. J Drugs Dermatol 2013;12(6): 664–7.

127. Van Zuuren EJ, Gupta AK, Grover MD, *et al*. Systematic review of rosacea treatments. J Am Acad Dermatol 2007;56:107–15.

128. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. J Drugs Dermatol. 2008;7(6):573–6.

129. Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. J Invest Dermatol. 2012;132(5):1435–42.

130. Van der Linden MMD, van Ratingen AR, , *et al*. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline100 mg in the treatment of rosacea: a randomized single-blinded, non-inferiority trial, comparing efficacy and safety. Br J Dermatol 2017;176:1465–74.

131. Alexis AF, Webster G, Preston NJ, *et al*. Effectiveness and safety of once-daily doxycycline capsules as monotherapy in patients with rosacea: an analysis by Fitzpatrick skin type. J Drugs Dermatol. 2012;11(10):1219–22.

132. Kim JH, Oh YS, Choi EH. Oral azithromycin for treatment of intractable rosacea. J Korean Med Sci. 2011;26(5):694–96.

133. Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. Lancet. 1976;1(7971):1211–12.

134. Park H, Del Rosso JQ. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. J Clin Aesthet Dermatol. 2011;4(9):54–61.

135. Sharquie KE, Najim RA, Al-Salman HN. Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo controlled study. Int J Dermatol. 2006;45(7):857–61.

136. Bamford JT, Gessert CE, Haller IV, *et al.* Randomized, double-blind trial of 220 mg zinc sulfate twice daily in the treatment of rosacea. Int J Dermatol. 2012;51(4):459–62.

137. Li J, Yuan X, Tang Y, *et al*. Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for rosacea. Int Immunopharmacol. 2020;79:106178.

138. Wang B, Yuan X, Huang X, *et al*. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of patients with rosacea: a multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, pilot study. J Am Acad Dermatol. 2021;84:543–5.

139. Kumar AM, Chiou AS, Shih YH, *et al.* An exploratory, open-label investigator initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate-to-severe papulopustular rosacea. Br J Dermatol. 2020;183:942–3.

140. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. J Am Acad Dermatol. 2012;68: 875–6.

141. Parodi A, Paolino S, Greco A, *et al*. S Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:759–64.

142. Tow AM, Wu W, Gallo RL, *et al*. Rosacea : part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. J Am Acad Dermatol 2015;72:761-70.

143. Hofmann MA, Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea. J Dtsch Dermatol Ges. 2016; 14 (suppl 6):38-43.

144. Madan V, Ferguson JE, August P .Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients. Brit J Dermatol 2009;161:814–18.

145. Ljubojevic S, Basta-Juzbasic A, Lipozencic J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:121—6.

146. Rathi SK, Kumrah L. Topical corticosteroid-induced rosacea-like dermatitis: a clinical study of 110 cases. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011;77:42–6.

147. Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea. J Clin Gastroenterol 2014;48(Suppl. 1):S85–6.

148. Weston WL, Morelli JG. Steroid rosacea in prepubertal children. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:62–4.

149. Egan CA, Rallis TM, Meadows KP, *et al*. Rosacea induced by beclomethasone dipropionate spray. Int J Dermatol 1999;38:133–4.

150. Bernard LA, Cunningham BB, Al-Suwaidan S, *et al.* A rosacea-like granulomatous eruption in a patient using tacrolimus ointment for atopic dermatitis. Arch Dermatol 2003;139:229–31

151. Jansen T, Plewig G, Kligman AM. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans Dermatology 1994;188:251–4

152. Ferahbas A, Utas S, Mistik S, *et al* . Rosacea fulminans in pregnancy: case report and review of the literature. Am J Clin Dermatol 2006;7:141–4.

153. Kim TG, Noh SM, Do JE, *et al*. Rosacea fulminans with ocular involvement. Br J Dermatol 2010;163:877–9.

154. Strauss JS. Rosacea fulminans. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:385.

155. Walsh RK, Endicott AA, Shinkai K. Diagnosis and Treatment of Rosacea Fulminans: A Comprehensive Review. Am J clin Dermatol. 2018;19(1):79-86.

156. Smith LA, Cohen DA. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of Morbihan disease: a case series report and review of the literature *Arch Dermatol* 2012;148:1395–8.

157. Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K, *et al*. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. Clin Exp Dermatol 2008;33:764–7.

158. Ranu H, Lee J, Hee TH. Successful treatment of Morbihan's disease with oral prednisolone and doxycycline. Dermatol Ther 2010;23:682–5.

159. Sneddon I. Perioral dermatitis. Br J Dermatol 1972;87:430–4.

160. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol*. 2014;32:24-34.

161. Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis: controversiesand review of management and treatment. *Dermatol Clin* 2015;33:447–55.

162. Ramelet AA, Delacretaz J. Histopathological study of perioral dermatitis. Dermatologica 1981;163:361–9.

163. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, *et al*. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. Allergy 2001;56:944–8

164. Wells K, Brodell RT. Topical corticosteroid ‘addiction’. A cause of perioral dermatitis. Postgrad Med 1993;93:225–30.

165. Bloomfield D. Head lice. Pediatr Rev. 2002;23(1):34–5.

166. Frankowski BL, Bocchini JA, Jr Council on School Health and Committee on Infectious Diseases. Head lice. Pediatrics . 2010;126(2):392–403

167. Rosumeck S, Nast A, Dressler C. Ivermectin and permethrin for treating scabies. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4.

168. Hill, TA, Cohen B. Scabies in babies. Pediatr Dermatol. 2017;34(6):690–4.

169. Thomas C, Coates S, Engelman D, *et al*. Ectoparasites: scabies. J Am Acad Dermatol. 2020;82(3):533–48.

170. https://www.drugs.com/mtm/permethrin-topical.html.

171. Dominey A, Tschen J, Rosen T, *et al*. Pityriasis folliculorum revisited. J Am Acad Dermatol 1989;21:81–4.

172. Sahn E, Sheridan D: Demodicidosis in a child with leukemia. J Am Acad Dermatol 1990;27:799–801.

173. Forton F, Seys P, Marchal JL, *et al. Demodex folliculorum* and topical treatment: Acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. Br J Dermatol 1998;138:461–6.

174. Allen KJ, Davis CL, Billings SD, *et al*. Recalcitrant papulopustular rosacea in an immunocompetent patient responding to combination therapy with oral ivermectin and topical permethrin. *Cutis*. 2007;80(2):149-51.

175. Gupta AK, Chaudhry M. Topical metronidazole for rosacea. Skin therapy letter 2002,7.1:1-3

176. McClellan KJ, Noble S. Topical metronidazole. A review of its use in rosacea. Am J Clin Dermatol. 2000;1(3):191-9.

177. Watanabe K, Shimo A, Tsugawa K, *et al*. Safe and effective deodorization of malodorous fungating tumors using topical metronidazole 0.75% gel (GK567): a multicenter, open-label, phase III study (RDT.07.SRE.27013). *Support Care Cancer*. 2016;24:2583–90.

178. https://www.drugs.com/mtm/metronidazole-topical.html

179. Wagner N, Berthaud C, Laffet G, *et al.* Differential penetration of skin by topical metronidazole formulations. Adv Ther 1998 Jul-Aug; 15: 197-205.

180. Kacew S. Adverse effects of drugs and chemicals in breast milk on the nursing infant. J Clin Pharmacol 1993; 33: 213-21

181. Nielsen PG. Metronidazole treatment in rosacea. Int J Dermatol 1988; 27(1): 1-5.

Abstract

Background: Rosacea is a chronic inflammatory dermatologic disease that affects predominantly the face and it has an adverse impact on quality of life. The pathophysiology of rosacea is poorly understood, so the therapy is still unsatisfactory. Permethrin targets demodex folliculorum mites which play a role in the pathophysiology of rosacea, so it could be a treatment option as it is available, safe, and inexpensive.

Objective: Evaluation of the efficacy of permethrin 5% cream compared to metronidazole 0,8% gel in the treatment of facial rosacea.

Research methods: A randomized, open-label clinical trial involving 40 patients distributed as follows:

Group 1: 20 patients treated with permethrin 5% cream for 3 months with a sunscreen which the sun protection factor of it is 30 or more.

Group 2: 20 patients treated with metronidazole 0,8% gel months with a sunscreen which the sun protection factor of it is 30 or more.

Results: There was an efficacy of permethrin 5% in treating papulopustular rosacea similarly to metronidazole 0,8% gel when it is used for three months. The obvious improvement appeared in rosacea severity rating according to number of papules and number of pustules , as well as in the erythema severity rating, without statistically significant difference between the two groups. However, none of the drugs has an effect on telangiectasia.

Side effects were well-tolerated and no patient withdraws. Pruritus, burning, and oedema were more common in the first group. Metronidazole 0,8% gel caused more dryness and scaling.

Relapse was evaluated one month after stopping treatment and occurred in five patients in the first group and in nine patients in the second group, and there was no statistically significant difference between the two groups.

Conclusions: Permethrin 5% cream can be considered effective in treating rosacea (especially the papulopustular one) similarly to metronidazole 0,8% gel, so it can be used as a first-line topical treatment or as an adjunctive treatment with the oral drugs.

Key words: rosacea, permethrin, metronidazole

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Dermatology and Venereology

Comparative Study of the Efficacy of Topical Permethrin 5% versus Topical Metronidazole 0.8% in the Treatment of Rosacea

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Dermatology and Venereology

Prepared by:

Dr. Marah Ehssan Al Najjar

Supervisor:

Dr. Nemat Alssagheer PHD.MD

Head of the Department:

Dr. Kinda Alshawa PHD. MD

2023